

実施例 213 で製造した [3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチル-カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステルを用い、実施例 214 と同様にして、実施例 215 の化合物を製造した。

【1060】

実施例 215

N-メチル-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル
収率 16%、融点 124.5-128.1℃。

【1061】

対応する出発原料を用い、実施例 179 と同様にして、実施例 216 ~ 実施例 220 の化合物を製造した。

【1062】

実施例 216

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率 98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, s), 1.57-1.82 (4H, m), 2.38-2.71 (4H, m), 2.40 (3H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.82 (1H, s), 3.89-4.01 (2H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 8.06 (1H, s)。

【1063】

実施例 217

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 13 (3H, s), 1. 59-1. 83 (4H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 43-2. 73 (5H, m), 3. 66-3. 73 (2H, m), 3. 84 (1H, s), 3. 93 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4. 00 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 6. 86-6. 91 (2H, m), 7. 07-7. 12 (2H, m), 8. 06 (1H, s)。

【1064】

実施例 218

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 13 (3H, s), 1. 54-1. 70 (2H, m), 1. 77-1. 84 (2H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 42-2. 60 (3H, m), 2. 72-2. 82 (2H, m), 3. 79 (1H, s), 3. 84-3. 89 (2H, m), 3. 92 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3. 99 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 6. 91 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7. 46 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8. 06 (1H, s)。

【1065】

実施例 219

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率 89%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 13 (3H, s), 1. 51-1. 65 (2H, m), 1. 77-1. 84 (2H, m), 2. 39 (3H, s), 2. 42-2. 62 (3H, m), 2. 76-2. 88 (2H, m), 3. 75 (1H, s), 3. 88-4. 03 (4

H, m), 6.81-6.88 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【1066】

実施例 220

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.11 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.75 (5H, m), 3.90 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.99 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.22 (2H, br), 8.05 (1H, s)。

【1067】

実施例 216～実施例 220 で製造した化合物から、実施例 188 と同様にし、実施例 221～実施例 225 の化合物を製造した。

【1068】

実施例 221

(S)-2-{[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

白色粉末、収率 47%

MS 406 (M+1)⁺

融点 179.2-182.1℃。

【1069】

実施例 222

(S)-2-{[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

融点 127.2-129.7℃。

【1070】

実施例 223

(S)-2-{[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 131.5-133.6℃。

【1071】

実施例 224

(S)-2-{[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 149-152℃。

【1072】

実施例 225

(S)-2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

淡黄色粉末晶、収率 37%

融点 138.5-140.3℃。

【1073】

実施例 226

(S)-2-{[1-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 225 で製造した (S)-2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (400mg、1.01mmol) を塩化メチレン 1ml に溶解し、これにトリフルオロ酢酸 1

ml を加え 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミン 1 ml ずつを加えた。これを室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 8 ml に溶解した。そこへ 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (267 mg、1.51 ミリモル) 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (246 mg、1.51 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し 4 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の (S)-2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (341 mg、収率 68%) を得た。

融点 110.6-113.1℃。

【1074】

対応する出発原料を用い、実施例 226 と同様にして、実施例 227 及び実施例 228 の化合物を製造した。

【1075】

実施例 227

(S)-2-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

融点 84.2-86.8℃。

【1076】

実施例 228

(S)-2-[1-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

融点 116.2-116.6℃。

【1077】

実施例 229

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (122 mg、0.56 ミリモル) 及び 4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ピペリジン (188 mg、4.86 モル) を DMF 10 ml に溶解し、70-75℃にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し黄色油状物質を得た。

【1078】

この黄色油状物質を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (134 mg、3.36 ミリモル) を加え、室温まで昇温させ 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (41 mg、収率 17%) を得た。

MS 440 (M-1) +

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.45-1.70 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.72-2.95 (3H, m), 3.38 (1H, m), 3.89 (1

H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.54 (2H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)。

【1079】

実施例 230

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール

実施例 5 で製造した 2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール (0.30 g, 0.77 ミリモル) 及び 4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン (0.21 g, 0.85 ミリモル) の DMF (6 ml) 溶液にヨウ化ナトリウム (0.13 g, 0.77 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.12 ml, 0.77 ミリモル) を加え、80℃で7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、黄色油状物の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール (0.23 g, 収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.76-2.04 (4H, m), 2.36 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.43-2.72 (3H, m), 2.76-3.00 (2H, m), 3.46-3.52 (1H, br), 3.98 (2H, s), 4.37-4.50 (1H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【1080】

対応する出発原料を用い、実施例 230 と同様にして、実施例 231 の化合物を製造した。

【1081】

実施例 231

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール

収率 61%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.74-2.04 (4H, m), 2.35 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.40 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.43-2.70 (2H, m), 2.74-3.00 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.41 (1H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【1082】

実施例 232

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オールの製造

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (0.3 g、1.38 ミリモル) 及びピペリジン-4-イル-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン (0.43 g、1.66 ミリモル) の DMF (8 ml) 溶液を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、黄色油状物の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール (0.37 g、収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, s), 1.39-1.63 (2H, m), 1.96-2.09

(2H, m), 2.47 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 2.43-2.63 (3H, m), 2.67-2.83 (1H, m), 2.87-3.02 (1H, m), 3.15-3.39 (1H, m), 3.41-3.72 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.46-6.59 (2H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【1083】

実施例 233

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 230 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (225 mg、0.49 ミリモル) の DMF (2.5 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (23 mg、0.59 ミリモル) を加え、0℃で1時間攪拌した。これに氷水及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、水で洗浄し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルから再結晶し、n-ヘキサンで洗浄し、微黄色固体の 2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (80 mg、収率 39%) を得た。

融点 113-114℃。

【1084】

対応する出発原料を用い、実施例 233 と同様にして、実施例 234 の化合物を製造した。

【1085】

実施例 234

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 117-119℃。

【1086】

実施例 235

2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノピペリジン-1-イル]
メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b]
オキサゾールの製造

実施例 233 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール (369 mg、0.77 ミリモル) を用い、実施例 232 と同様にして、黄色粉末の 2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (25 mg、収率 7%) を得た。

MS 441 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.11-1.40 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.37 (1H, dt, J=2.7 Hz, 11.4 Hz), 2.46-2.59 (2H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 3.90 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.46-6.52 (2H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.50 (1H, s)。

【1087】

実施例 236

N-メチル-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.08 g、7.31 ミリモ

ル)、N-メチルー[1-(2-メチルー2-オキシラニルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.08g、7.31ミリモル)、及び酢酸ナトリウム(660mg、8.04ミリモル)を1-プロパノール15ml中にて終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)で精製して塩化メチレン-イソプロピルエーテルにて結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末のN-メチルー[1-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(348mg、収率12%)を得た。

MS 396 (M+1) +

融点 198.8-201.1℃。

【1088】

実施例237

N-メチルー[1-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸ベンジルエステルの製造

実施例236で製造したN-メチルー{1-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(207mg、0.52ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え、5時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン5ml、トリエチルアミン1ml及びクロロ炭酸ベンジル(0.15ml、1.05ミリモル)を加え、30分室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末のN-メチルー[1-(2-メチ

ルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸ベンジルエステル (184 mg、収率 82%) を得た。

MS 430 (M+H) +

融点 138.7-139.2℃。

【1089】

クロロ炭酸 4-クロロベンジルを用い、実施例 237 と同様にして、実施例 238 の化合物を製造した。また、4-クロロフェニルアセチルクロリドを用い、実施例 237 と同様にして、実施例 239 の化合物を製造した。

【1090】

実施例 238

N-メチル- [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル

融点 147.2-149.2℃。

【1091】

実施例 239

2- {4- [N- (4-クロロフェニルアセチル) -N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 206.8-208℃。

【1092】

実施例 240

2-メチル-2- {4- [N-メチル-N- (4-トリフルオロメトキシフェニル)] アミノピペリジン-1-イル} メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 235 で製造した 2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (60 mg、0.14 ミリモル) のメタ

ノール (2 ml) 溶液に 37%ホルムアルデヒド溶液 (51 μ l、0.70 ミリモル) 及びシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (26 mg、0.42 ミリモル) を加え、更に室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷冷し、酢酸 (23 μ l、0.42 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。更にこの反応液を氷冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=1/1) により精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色固体の 2-メチル-2-{4-[N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)] アミノピペリジン-1-イル}メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (40 mg、収率 65%) を得た。

融点 135-136℃。

【1093】

実施例 241

2-[4-(4-クロロベンジル) オキシピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.5 g、10.17 ミリモル)、4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペリジン (2.5 g、8.45 ミリモル)、炭酸水素ナトリウム (0.86 g、10.24 ミリモル) 及びエタノール (15 ml) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、白色粉末の 2-[4-(4-クロロベンジル) オキシピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (662 mg、収率 16%) を得た。

融点 129-130℃。

【1094】

実施例 242

2- {4- [N- (4-クロロフェニル) -N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1- (2-メチルオキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾール (350 mg、1.61 ミリモル)、4- [N- (4-クロロフェニル) -N-メチルアミノ] ピペリジン (373 mg、1.66 ミリモル) 及び DMF (15 ml) の混合物を 70℃ にて 5 時間攪拌した。この反応液に氷冷下にて水素化ナトリウム 77 mg (1.93 ミリモル) を加え、同温度下にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の 2- {4- [N- (4-クロロフェニル) -N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (307 mg、収率 47%) を得た。

融点 186-187.8℃。

【1095】

4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン、4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン、4- (4-クロロベンジル) ピペリジン又は 4- (クロロベンゾイル) ピペリジンを用い、実施例 242 と同様にして、実施例 243 ~ 実施例 246 の化合物を製造した。

【1096】

実施例 243

2-メチル-6-ニトロ-2- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 143.5-145℃。

【1097】

実施例 244

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 125-126℃。

【1098】

実施例 245

2-[4-(4-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 109-110.5℃

実施例 246

2-[4-(4-クロロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 165-167℃。

【1099】

実施例 247

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (80 mg、0.37 ミリモル)、4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン (95 mg、0.37 ミリモル)、酢酸ナトリウム (150 mg、1.83 ミリモル) 及び DMF (2 ml) の混合物を 80℃ にて終夜攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) により精製し、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (46 mg

、収率 29%) を得た。

融点 172-174℃。

【1100】

対応する出発原料を用い、実施例 247 と同様にして、実施例 248 の化合物を製造した。

【1101】

実施例 248

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 165-167℃。

【1102】

実施例 249

(S)-2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (396 mg、1.82 ミリモル) 及び 4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ピペリジン (614 mg、2.36 モル) を DMF 15 ml 中、70-75℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、黄色油状物を得た。

【1103】

この黄色油状物を DMF 15 ml に溶解し、氷冷下に水素化ナトリウム 87 mg (2.18 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）により精製し、塩化メチレン・ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の（S）-2-[4-（3,4-ジクロロベンジルオキシ）ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（431mg、収率44%）を得た。

MS 441 (M⁺)

融点 132.0-136.0℃。

【1104】

実施例250

（S）-[1-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-イル]-（4-トリフルオロメトキシフェニル）メタノンの製造

実施例12で製造した（R）-2-クロロ-1-（2-メチルオキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾール（1.0g、4.6ミリモル）及び4-（4-トリフルオロメトキシベンゾイル）ピペリジン（1.3g、4.8ミリモル）から、実施例249と同様の方法により、微黄色粉末の（S）-[1-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-イル]-（4-トリフルオロメトキシフェニル）メタノン（771mg、収率37%）を得た。

融点 113.0-115.0℃。

【1105】

実施例251

（S）-1-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール（3.7g、25.1ミリモル）、（S）-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル（4.8g、21.1ミリモル）及び炭酸水素ナトリウム（2.2g、25.1ミリモル）をエタノール25ml中にて終夜加熱還流し

た。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）により分離精製し、ジエチルエーテルで結晶化することで白色粉末の（S）-1-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル（1.4 g、収率20%）を得た。

融点 101.0-103.0℃。

【1106】

実施例 252

（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン（0.985 g、4.05ミリモル）及び実施例12で製造した（R）-2-クロロ-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾール（0.839 g、3.86ミリモル）をDMF 15 mlに加え、60℃で8時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）により精製した。得られた油状物を、DMF 20 mlに溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム（94 mg、2.35ミリモル）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製後、減圧乾燥することにより、微黄色固体の（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（0.192 g、収

率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.68 (3H, s), 2.46–3.39 (8H, m), 3.95 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 4.49 (1H, br), 5.98 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s)。

【1107】

実施例 253

(S)–1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メチル–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン–1–イル]プロパン–2–オール

実施例 12 で製造した (R)–2–クロロ–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチル)–4–ニトロイミダゾール (500 mg、2.30 mmol) 及び 4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン (730 mg、3.0 mmol) を DMF 10 ml 中、70–75℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、黄色油状物質の (S)–1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メチル–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン–1–イル]プロパン–2–オール (1.06 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.80–2.04 (4H, m), 2.38 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.48–2.68 (2H, m), 2.52 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.77–2.95 (2H, m), 3.73 (1H, s), 4.01 (2H, s), 4.39–4.46 (1H, m), 6.93–6.97 (2H, m), 7.49–7.55 (2H, m), 8.08 (1H, s)。

【1108】

実施例 254

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (700 mg、3.22 mmol) 及び 4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン (1.09 g、4.86 mmol) を DMF 10 ml 中、70-75℃ にて 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、黄色油状物の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール (1.36 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

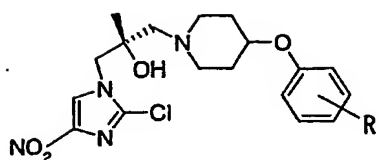
1.12 (3H, s), 1.61-1.78 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.32 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.35-2.56 (2H, m), 2.47 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.72-2.81 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.63 (1H, bs), 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.43-7.47 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【1109】

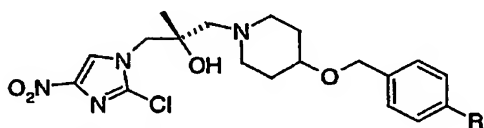
対応する出発原料を用い、実施例 254 と同様にして、次表に示す実施例 255~260 の化合物を製造した。

【1110】

【表 1】



実施例	R	¹ H NMR (CDCl ₃) δ	収率 (%)
255	4-OCF ₃	1.13(3H, s), 1.77-1.89(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.37(1H, d, J=13.9Hz), 2.45-2.67(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.75-2.95(2H, m), 3.71(1H, s), 4.00(2H, s), 4.17-4.34(1H, m), 6.85-6.91(2H, m), 7.11-7.15(2H, m), 8.07(1H, s).	99
256	4-Cl	1.13(3H, s), 1.73-1.88(2H, m), 1.91-2.02(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.9Hz), 2.44-2.63(2H, m), 2.50(1H, d, J=13.9Hz), 2.76-2.95(2H, m), 3.64(1H, s), 3.99(2H, s), 4.26-4.35(1H, m), 6.79-6.86(2H, m), 7.18-7.26(2H, m), 8.06(1H, s).	99
257	4-CN	1.14(3H, s), 1.81-1.92(2H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.9Hz), 2.47-2.68(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.77-2.94(2H, m), 3.53(1H, s), 4.00(2H, s), 4.40-4.47(1H, m), 6.90-6.96(2H, m), 7.53-7.60(2H, m), 8.06(1H, s).	99
258	3-CF ₃	1.14(3H, s), 1.81-1.91(2H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.37(1H, d, J=13.9Hz), 2.47-2.68(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.77-2.97(2H, m), 3.61(1H, s), 3.99(2H, s), 4.38-4.44(1H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.35-7.42(1H, m), 8.07(1H, s).	99



実施例	R	¹ H NMR (CDCl ₃) δ
259	OCF ₃	1.12(3H, s), 1.66-1.76(2H, m), 1.86-1.95(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.9Hz), 2.36-2.55(2H, m), 2.46(1H, d, J=13.9Hz), 2.72-2.82(1H, m), 2.85-2.96(1H, m), 3.42-3.49(1H, m), 3.69(1H, s), 4.00(2H, s), 4.52(2H, s), 7.17-7.21(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 8.06(1H, s).
260	Cl	1.10(3H, s), 1.65-1.74(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 2.31(1H, d, J=13.9Hz), 2.38-2.54(2H, m), 2.46(1H, d, J=13.9Hz), 2.71-2.79(1H, m), 2.84-2.95(1H, m), 3.38-3.48(1H, m), 3.72(1H, s), 3.96(2H, s), 4.48(2H, s), 7.23-7.32(2H, m), 8.05(1H, s).

【1111】

実施例 261

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル
 - 3 - [4 - (3-フェニル-2-プロペニルオキシ) ピペリジン-1-イル]
 プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.198 g、0.910 ミリモル) 及び 4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニルオキシ) ピペリジン (0.198 g、0.910 ミリモル) を用い、実施例 254 と同様の方法により、茶色油状物の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニルオキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (0.192 g、収率 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.12 (3H, s), 1.55-1.98 (4H, m), 2.28-2.94 (6H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, br), 3.95 (2H, s), 4.16 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.28 (1H, ddd, $J=6.0\text{ Hz}$, 6.0 Hz, 15.9 Hz), 6.60 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.21-7.42 (5H, m), 8.05 (1H, s)。

【1112】

実施例 262

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - {4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペニルオキシ] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.217 g、1.00 ミリモル) 及び 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) アリルオキシ] ピペリジン (0.250 g、0.995 ミリモル) を用い、実施例 254 と同様の方法により、茶色液体の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - {4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペニルオキシ] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0.263 g、収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.12 (3H, s), 1.55-2.01 (4H, m), 2.28-2.99 (6H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.60 (1H, br), 3

. 96 (2H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.20-6.31 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.19-7.34 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

【1113】

実施例 263

(S)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]ピペリジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (0.103 g、0.473 ミリモル) 及び 4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]ピペリジン (0.109 g、0.430 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、60℃にて4時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/3) により精製した。得られた油状物を、DMF 2 ml に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (15 mg、0.375 ミリモル) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取した。析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=6/1) により精製後、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3 (6 ml) から再結晶し、白色粉末結晶の (S)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]ピペリジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (36 mg、収率 19%) を得た。

融点 88.8-91.9℃。

【1114】

実施例 264

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.076 g、0.350 ミリモル) 及び 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エトキシ] ピペリジン (0.080 g、0.334 ミリモル) を用い、実施例 254 と同様の方法により、微黄色油状物の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 3 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (0.109 g、収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.10 (3H, s), 1.51-1.72 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.24-2.50 (4H, m), 2.55-2.88 (4H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.58-3.66 (3H, m), 3.94 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s)。

【1115】

実施例 265

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - {4 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル} - プロパン - 2 - オールの製造

トリフェニル - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ホスホニウムブロミド (3.00 g、5.98 ミリモル) を DMSO 50 ml に溶解し、氷冷下に水素化ナトリウム (0.239 g、5.98 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。そこへ 4 - ホルミルオキシピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1.497 g、5.69 ミリモル) の DMSO 溶液 10 ml を滴下し、60℃にて 7 時間攪拌した。酢酸エチルで 2 回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製した。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色油状物の 4 - [2 - (4 - トリフルオ

ロメチルフェニル) ビニルオキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た。

【1116】

得られた4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル) ビニルオキシ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルをエタノール10mlに溶解し、10% Pd/C 90mgを触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮することにより、茶色液体の4-[2-(トリフルオロメチルフェニル) エトキシ] ピペリジンを得た。

【1117】

得られた4-[2-(トリフルオロメチルフェニル) エトキシ] ピペリジン及び実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール0.184g(0.844ミリモル)を用い、実施例254と同様にして、茶色油状物の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エトキシ] ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール(0.088g、収率3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.10 (3H, s), 1.49-1.92 (4H, m), 2.24-2.81 (6H, m), 2.92 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.30-3.35 (1H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.94 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s)。

【1118】

実施例266

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール及びピペリジン-4-イル-(4-トリ

フルオロメトキシフェニル) アミンを用い、実施例 254 と同様にして、黄色油状物の (S) -1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.36 g、収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, s), 1.41-1.57 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.34 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.49-2.59 (3H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.24-3.41 (1H, m), 3.97 (2H, s), 6.47-6.55 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 8.05 (1H, s)

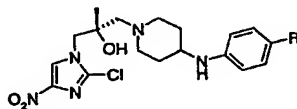
。

【1119】

対応する出発原料を用い、実施例 266 と同様にして、次表に示す実施例 267 ~ 269 の化合物を製造した。

【1120】

【表 2】



実施例	R	収率 (%)	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ
267	Cl	99	1.13(3H, s), 1.40-1.53(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.35(1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.45-2.59(3H, m), 2.71-3.01(2H, m), 3.18(1H, br), 3.48-3.58(2H, m), 3.97(2H, s), 6.47-6.54(2H, m), 7.07-7.14(2H, m), 8.05(1H, s).
268	CF_3	99	1.14(3H, s), 1.42-1.59(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.35(1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.49-2.60(2H, m), 2.50(1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.74-2.98(2H, m), 3.31-3.39(1H, m), 3.51(1H, s), 3.87(1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.97(2H, s), 6.58(2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.05(1H, s).
269	CN	99	1.13(3H, s), 1.40-1.53(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.35(1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.45-2.59(2H, m), 2.49(1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.71-3.01(2H, m), 3.18(1H, br), 3.48-3.58(2H, m), 3.97(2H, s), 6.51-6.57(2H, m), 7.38-7.44(2H, m), 8.05(1H, s).

【1121】

実施例 270

(S) - 1 - (4 - ピペリジノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.500 g、2.29 ミリモル) と 4 - ピペリジノピペリジン (0.425 g、2.53 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し、70℃にて5時間撹拌した。酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) により精製し、茶色油状物の (S) - 1 - (4 - ピペリジノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (0.656 g、収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11 (3H, s), 1.38-1.89 (10H, m), 2.18-2.55 (9H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.67 (1H, br), 3.94 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

【1122】

実施例 271

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - { [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イル } プロパン - 2 - オールの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール及び 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルスルファニル] ピペリジンを用い、実施例 270 と同様にして、黄色油状物の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - { [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イル } プロパン - 2 - オール (3.4 g、収率 99%) を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 11 (3H, s), 1. 58-1. 73 (2H, m), 1. 91-1. 99 (2H, m), 2. 32 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 41-2. 50 (2H, m), 2. 46 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 75-3. 09 (4H, m), 3. 97 (2H, s), 7. 11-7. 17 (2H, m), 7. 36-7. 53 (2H, m), 8. 04 (1H, s)。

【1123】

実施例 272

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン及び実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールを用い、実施例270と同様にして、黄色油状物の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール粗製を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

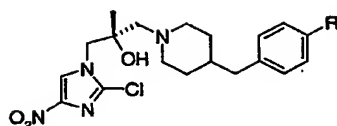
1. 10 (3H, m), 1. 22-1. 71 (5H, m), 2. 26-2. 55 (6H, m), 2. 66-2. 96 (3H, m), 3. 94 (2H, s), 7. 09-7. 18 (4H, m), 8. 06 (1H, s)。

【1124】

対応する出発原料を用い、実施例272と同様にして、次表に示す実施例273及び実施例274の化合物を製造した。

【1125】

【表 3】



実施例	R	収率 (%)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ
273	4-CF ₃	56	1.10(3H, s), 1.14-1.38(2H, m), 1.47-1.64(3H, m), 2.29(1H, d, J=13.9Hz), 2.30-2.40(2H, m), 2.43(1H, d, J=13.9Hz), 2.60(2H, d, J=6.5Hz), 2.69(1H, d, J=11.7Hz), 2.90(1H, d, J=11.7Hz), 3.74(1H, br), 3.94(2H, s), 7.22-7.26(2H, m), 7.52-7.54(2H, m), 8.05(1H, s).
274	4-Cl	65	1.10(3H, s), 1.14-1.63(5H, m), 2.26-2.52(7H, m), 2.68(1H, d, J=11.5Hz), 2.90(1H, d, J=11.5Hz), 3.94(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.20-7.29(2H, m), 8.05(1H, s).

【1126】

実施例 275

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) プロパン-2-オール

4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (0.495 g、2.53ミリモル) を塩化メチレン及び水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、濃縮液に、実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール (0.5 g、2.29ミリモル) 及び DMF 5 ml を加え、70℃にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、黄色油状物の (S) - 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) プロパン-2-オール (0.492 g、収率57%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.17 (3H, s), 2.47 (1H, d, J=13.91 Hz), 2.58-2.64 (3H, m), 2.78-3.00 (2H, m), 3.27-3.4

0 (2H, m), 3.62 (1H, br), 4.01 (2H, s), 6.02-6.05 (1H, m), 7.23-7.41 (5H, m), 8.07 (1H, s)。

【1127】

実施例 276

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール

4-フェニルピペリジン塩酸塩 (0.522 g、2.64 ミリモル) を塩化メチレン及び水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、濃縮液に、実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (0.5 g、2.29 ミリモル) 及び DMF 5 ml を加え、70℃ で 5 時間攪拌した。酢酸エチルで 2 回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、黄色油状物の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール (0.703 g、収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.76-1.89 (4H, m), 2.36 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 2.48-2.61 (4H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.75 (1H, br), 3.98 (2H, s), 7.18-7.35 (5H, m), 8.08 (1H, s)。

【1128】

実施例 277

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.329 g、1.51 ミリモル) と 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン (0.400 g、1.66 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し、70℃ にて 3 時間攪拌した。酢酸エチルで 2 回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) により精製し、茶色油状物の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (0.361 g、収率 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, s) 1.71 - 1.93 (4H, m), 2.36 (1H, d, $J = 14.0 \text{ Hz}$), 2.48 - 2.65 (4H, m), 2.77 - 2.90 (1H, m), 3.01 - 3.14 (1H, m), 3.64 (1H, br), 3.99 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, s)。

【1129】

実施例 278

(S) - {1 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール及びピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用い、実施例 277 と同様にして、黄色油状物の (S) - {1 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルエステル (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11 (3H, s), 1.32 - 1.51 (2H, m), 1.44 (9H, m)

), 1.90-1.96 (2H, m), 2.32 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 2.39-2.55 (2H, m), 2.46 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 2.67-2.96 (3H, m), 3.44 (1H, br), 3.59 (1H, s), 3.96 (2H, s), 8.05 (1H, s)。

【1130】

実施例 279

(S) - {1 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル] ピペリジン-4-イル} - N - [2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール (0.332 g、0.891 ミリモル) 及びピペリジン-4-イル-N - [2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.194 g、0.891 ミリモル) を用い、実施例 277 と同様の方法により、微黄色油状物の (S) - {1 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル] ピペリジン-4-イル} - N - [2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.370 g、収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.55-1.80 (4H, m), 2.17-2.57 (4H, m), 2.70-2.98 (4H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.95 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.05 (1H, s)。

【1131】

実施例 280

(S) - 2-メチル-6-ニトロ-2 - [4 - (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イルメチル] - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b

] オキサゾールの製造

実施例 253 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (1.06 g、2.3 ミリモル) を DMF 15 ml に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム (110 mg、2.76 ミリモル) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 5/1) により精製し、塩化メチレン - ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (431 mg、収率 44%) を得た。

MS 427 (M+1) +

光学純度 97.8% ee

$[\alpha]_D^{27} = -2.07^\circ$ (濃度: 1.064, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.61 (3H, s), 1.67-1.92 (4H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.57 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.58-2.67 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.74-2.98 (2H, m), 3.91 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.31 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.28-4.36 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H, s)。

【1132】

実施例 281

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジロキシ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 254 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (1.36 g、2.8 ミリモル) を DMF 15 ml に溶解した。この溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (134 mg、3.36 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / 酢酸エチル = 10 / 1) により精製し、塩化メチレン - ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (431 mg、収率 44%) を得た。

MS 440 (M - 1) +

融点 91 - 92 °C

光学純度 99.6% ee

$[\alpha]_D^{27} = -8.63^\circ$ (濃度: 1.066, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.44 - 1.66 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.71 - 1.85 (2H, m), 2.28 - 2.38 (1H, m), 2.44 - 2.56 (1H, m), 2.52 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.72 - 2.81 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.87 - 2.94 (1H, m), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.54 (2H, s), 7.41 - 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.56 - 7.60 (2H, m)。

【1133】

実施例 282

(S) - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン - 1 - イル] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2,

1-b] オキサゾールの製造

実施例 266 で製造した (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オールを用い、実施例 281 と同様にして、白色粉末の (S) - 2 - [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (収率 73%) を得た。

融点 107.5-109.0℃

MS 441 (M⁺)

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{27} = 19.19^\circ$ (濃度: 1.006, CHCl₃)。

【1134】

実施例 283

(S) - [1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 278 で製造した (S) - {1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 281 と同様の方法により、白色粉末の (S) - [1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (収率 49%) を得た。

MS 381 (M⁺)

融点 158.5-160.7℃。

【1135】

実施例 284

(S) - [1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -N-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエス

テルの製造

実施例 279 で製造した (S) - {1 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル] ピペリジン - 4 - イル} - N - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0.37 g、0.627 ミリモル) を用い、実施例 281 と同様の方法により、微黄色粉末結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0.211 g、収率 63%) を得た。

融点 206.8 - 208.6 °C。

【1136】

実施例 285

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 271 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - { [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イル} プロパン - 2 - オールを用い、実施例 281 と同様にして、白色粉末の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (収率 62%) を得た。

MS 458 (M⁺)

融点 133.0 - 137.4 °C。

【1137】

実施例 286

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン - 1 - イル] メチル - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b]

] オキサゾールの製造

実施例 272 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オールを用い、実施例 281 と同様に、白色粉末の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン - 1 - イル] メチル - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (収率 55%) を得た。

融点 111.0 - 112.5℃

MS: 440 (M⁺)

光学純度 99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = 5.38^\circ$ (濃度: 1.004, CHCl₃)。

【1138】

実施例 287

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 275 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (0.492 g、1.31 ミリモル) を DMF 8 ml に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (63 mg、1.57 ミリモル) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン = 4 / 1) により精製後、塩化メチレン及び酢酸エチルから再結晶し、微黄色固体の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (0.059 g、収率 13%) を得た。

融点 200.1 - 201℃。

【1139】

実施例 288

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 276 で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール (0.703 g、1.86 ミリモル) を DMF 12 ml に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (89 mg、2.23 ミリモル) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取した。析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) により精製後、酢酸エチルから再結晶し、白色粉末結晶の (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (0.230 g、収率 36%) を得た。

融点 158.8-163.9℃。

【1140】

対応する出発原料を用い、実施例 288 と同様にして、実施例 289 ~ 実施例 294 の化合物を製造した。

【1141】

実施例 289

(S)-1'-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-[1,4']ビピペリジニル

融点 163.4-164.9℃。

【1142】

実施例 290

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 138.7-139.9℃。

【1143】

実施例 291

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル
オキシ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -
b] オキサゾール

融点 91.3 - 92.7℃。

【1144】

実施例 292

(S) - 2 - {4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペニルオキシ] ピ
ペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミ
ダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 140.6 - 142.8℃。

【1145】

実施例 293

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル
フェニル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダ
ゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 84.6 - 86.8℃。

【1146】

実施例 294

(S) - 2 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エトキシ] ピペリジン - 1 -
イルメチル} - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -
b] オキサゾール

融点 92.5 - 94℃。

【1147】

実施例 295

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -
b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル -
(4 - トリフルオロメトキシフェニル) アミンの製造

実施例 282 で製造した (S) - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン - 1 - イル] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (400 mg、0.90 ミリモル) をメタノール 10 ml に溶解し、37%ホルムアルデヒド溶液 (0.13 ml、4.52 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (170 mg、2.71 ミリモル) 及び酢酸 (0.17 ml、2.71 ミリモル) を加え、30 分室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 100/1) により精製し、塩化メチレン - ジイソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色針状結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) アミン (309 mg、収率 78%) を得た。

光学純度 99.9% ee

MS 455 (M⁺)

融点 133.2 - 134.4 °C。

【1148】

実施例 296

(S) - N - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) アセトアミドの製造

実施例 282 で製造した (S) - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン - 1 - イル] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (153 mg、0.35 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 76 μ l 及びアセチルクロリド 30 μ l を加え、1.5 時間室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メ

チレン／メタノール＝100／1）により精製し、塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルで結晶化して、白色粉末の（S）－N－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－N－（4－トリフルオロメトキシフェニル）アセトアミド（82mg、収率49%）を得た。

MS 484 (M+1) +

融点 137.0－138.7℃。

【1149】

実施例 297

（S）－2－{4－N－[（4－トリフルオロメチルフェニル）アセチル]アミノピペリジン－1－イル}メチル－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾールの製造

実施例 283で製造した（S）－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]カルバミン酸tert－ブチルエステル（0.1g、0.262ミリモル）をエタノール4mlに溶解し、6規定の塩酸3mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮液に塩化メチレン4ml及びトリエチルアミン4mlを加え、室温で5分攪拌後、濃縮した。トルエン10mlを加え、濃縮することにより、水を共沸した。濃縮液に4－トリフルオロメチルフェニル酢酸（0.064g、0.315ミリモル）、塩化メチレン4ml、トリエチルアミン（0.06ml、0.393ミリモル）及び1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSCD）（0.065g、0.341ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン／アセトン＝3／2により精製した。酢酸エチル3mlから再結晶し、白色粉末結晶の（S）－2－{4－N－[（4－トリフルオロメチルフェニル）アセチル]アミノピペリジン－1－イル}メチル－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサ

ゾール (32 mg、収率 26%) を得た。

融点 152.7-154.3℃。

【1150】

実施例 298

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 283 で製造した (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0.300 g、0.787 ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつ加えた。この混合物を室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 6 ml に溶解した。この溶液に、4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (0.166 g、0.944 ミリモル) を DMF 4 ml に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.153 g、0.944 ミリモル) を加えて 4 時間室温で攪拌した混合物を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌後、65℃にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン = 2 / 1) により精製した。酢酸エチルより再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステル (0.107 g、収率 28%) を得た。

融点 141.2-144℃。

【1151】

対応する出発原料を用い、実施例 298 と同様にして、実施例 299 及び実施例 300 の化合物を製造した。

【1152】

実施例 299

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルエステル

融点 134.4 - 136.9℃。

【1153】

実施例 300

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル

融点 156.2 - 158.5℃。

【1154】

実施例 301

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミンの製造

実施例 283 で製造した (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.300 g、0.787 ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつを加えた。この混合物を室温で 20 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 4 ml に溶解し、そこへ 4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (0.164 g、0.945 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (0.099 g、1.57 ミリモル) 及び酢酸 (0.09 ml、1.57 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製した。イソプロピルアルコールから再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の（S）－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－N－（4－トリフルオロメチルベンジル）アミン（0.078 g、収率22%）を得た。

融点 148.6－152.9℃。

【1155】

実施例302

（S）－1－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－3－（4－トリフルオロメチルフェニル）ウレアの製造

実施例283で製造した（S）－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル（0.300 g、0.787ミリモル）を塩化メチレン4 mlに溶解し、トリフルオロ酢酸2 mlを加え、2時間室温で撹拌した。減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを4 mlずつ加え、室温で5分撹拌した後、減圧下濃縮した。これを「残渣1」とする。

【1156】

一方、4－（トリフルオロメチル）アニリン（0.139 g、0.865ミリモル）をTHF 4 mlに溶解し、ピリジン（0.07 ml、0.865ミリモル）を加え、氷冷下、クロロギ酸フェニル（0.108 ml、0.865ミリモル）を加え、室温で1時間反応した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、10%塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。

【1157】

得られた残渣をジメチルスルホキシド6 mlに溶解した。これを先ほどの「残渣1」に加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出

後、有機相を合わせ、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／アセトン＝2／1）により精製した。イソプロピルアルコール／*n*-ヘキサン（1／1）6 ml から再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の（S）-1-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレア（0.064 g、収率17%）を得た。

融点 136.8-139.9℃。

【1158】

実施例 303

（S）-2-[4-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールの製造

実施例 283 で製造した（S）-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（360 mg、0.92 ミリモル）を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン 10 ml 及びトリエチルアミン 2 ml を加え、続いて 4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド（0.3 ml、1.85 ミリモル）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により分離精製した。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の（S）-2-[4-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール（232 mg、収率55%）を得た。

MS 454 (M+H) +

融点 170.5-171.7℃。

【1159】

実施例 304

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] アミンの製造

実施例 284 で製造した (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.196 g、0.354 ミリモル) を塩化メチレン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、イソプロピルエーテルを加え固化させ、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] アミン (0.020 g、収率 12%) を得た。

融点 80.7-84.2℃。

【1160】

実施例 305

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルフィニル] ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 285 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (300 mg、0.

65ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解した。この溶液にm-クロロ過安息香酸(169mg、0.69ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクログラフィ(塩化メチレン/メタノール=50/1)により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化させた。結晶を濾取し、乾燥することにより、白色粉末の(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルフィニル]ピペリジン-1-イルメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(219mg、収率71%)を得た。

MS 475 (M+H) +

融点 107-109℃。

【1161】

実施例306

2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(3.19g、21.6ミリモル)と4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.53g、21.6ミリモル)及び酢酸ナトリウム(1.95g、23.8ミリモル)を1-プロパノール50mlに溶解させ、48時間加熱還流した。反応液を塩化メチレンで希釈後、水及び飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製後、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルを加え結晶化した。濾取後減圧乾燥することにより白色粉末結晶の2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(1.85g、収率23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.45-2.68 (5H, m), 2.87 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.30 (4H, br), 3.93 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s)。

【1162】

対応する出発原料を用い、実施例306と同様にして、実施例307の化合物を製造した。

【1163】

実施例307

2-[4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率18%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.67 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.22 (4H, br), 3.97 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 4.35-4.50 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

【1164】

実施例308

2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.59 g、10.8ミリモル) 及び 1-(2-メチル-2-オキランイルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン (3.23 g、10.8ミリモル) の1-プロパノール (20 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.95 g、23.8ミリモル) を加え終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝100／1）で分離精製し、塩化メチレン－イソプロピルエーテルにて結晶化させて、淡黄色粉末の2－[4－（4－トリフルオロメチルフェニル）ピペラジーン－1－イル]メチルー2－メチルー6－ニトロ－2,3－ジヒドロイミダゾ[2,1－b]オキサゾール（1.34 g、収率29%）を得た。

MS 411 (M⁺)

融点 159－160℃。

【1165】

また上記シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製により、中間体である2－クロロ－1－{3－[4－（4－トリフルオロメチルフェニル）ピペラジーン－1－イル]－2－ヒドロキシ－2－メチル}プロピルー4－ニトロイミダゾールを黄色油状物として得た（697 mg、収率15%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.17 (3H, s), 2.32－2.91 (6H, s), 3.26－3.31 (4H, m), 4.03 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.89－6.93 (2H, m), 7.45－7.51 (2H, m), 8.06 (1H, s)。

【1166】

対応する出発原料を用い、実施例308と同様にして、実施例309～実施例311の化合物を製造した。

【1167】

実施例309

2－[4－（4－ビフェニリル）ピペラジーン－1－イル]メチルー2－メチルー6－ニトロ－2,3－ジヒドロイミダゾ[2,1－b]オキサゾール

収率32%、融点 223－227.8℃。

【1168】

実施例310

2－[4－（4－クロロフェニル）ピペラジーン－1－イル]メチルー2－メチルー6－ニトロ－2,3－ジヒドロイミダゾ[2,1－b]オキサゾール

収率14%、融点 196.6－197.3℃。

【1169】

実施例311

2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾール

収率18%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.61 (3H, s), 2.61 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 2.65-2.73 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 2.93 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 2.99-3.09 (4H, m), 3.94 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.34 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 6.78-6.86 (2H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.53 (1H, s)。

【1170】

実施例312

1-[3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル]プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (863mg、5.85ミリモル) 及び4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.5g、5.85ミリモル) を1-プロパノール (10m) に溶解し、6時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、白色粉末結晶の1-[3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル]プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (705mg、収率29.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.35 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.45-2.65 (5H, m), 3.25 (1H, s), 3.4

2 (4 H, t, $J=4.3$ Hz), 4.00 (2 H, s), 8.05 (1 H, s)。

【1171】

2-クロロ-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール及び4-(2-オキシラニルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル又は4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用い、実施例312と同様にして、実施例313～実施例315の化合物を製造した。

【1172】

実施例313

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

微黄色粉末結晶、収率43%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.46 (9 H, s), 2.16-2.50 (4 H, m), 2.55-2.70 (2 H, m), 3.40-3.51 (4 H, m), 3.64 (1 H, s), 3.91-4.09 (2 H, m), 4.17 (1 H, dd, $J=2.0$ Hz, 13.5 Hz), 8.00 (1 H, s)。

【1173】

実施例314

4-[4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル
白色粉末、収率17%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.23 (3 H, s), 1.40-1.74 (11 H, m), 2.23-2.58 (5 H, m), 2.81-2.95 (1 H, m); 3.26-3.51 (4 H, m), 3.91 (1 H, d, $J=14.0$ Hz), 3.99 (1 H, d, $J=14.0$ Hz), 6.94 (1 H, s), 8.07 (1 H, s)。

【1174】

実施例 315

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

微黄色油状物、収率 81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 2.35-2.76 (6H, m), 3.43-3.61 (4H, m), 4.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.04 (1H, s)。

【1175】

実施例 316

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステルの製造

実施例 312 で製造した 1-[3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル] プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (150 mg、0.37 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合物を 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.23 ml、1.63 ミリモル) 及びクロロギ酸イソブチル (112 mg、0.82 ミリモル) をこの順に加え、30 分室温で攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して、4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステルを得た。これを精製せずにそのまま次の工程へと進めた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.93 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.14 (3H, s), 1.82-2.00 (1H, m), 2.39 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.47-2.73 (5H, m), 3.11 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.17 (1H

, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.41-3.55 (4H, m), 3.87 (2H, s), 4.04 (1H, s), 8.10 (1H, s)。

【1176】

実施例 317

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

実施例 315 で製造した 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (55.22 g、126.11 ミリモル) 及び 1,4-ジオキササン (550 ml) の混合物に水素化ナトリウム (6.05 g、151.25 ミリモル) を加え、14 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより 2 回抽出し、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、白色粉末結晶の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (26.54 g、収率 52%) を得た。

融点 130.5-132.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.61 (3H, s), 2.38-2.69 (5H, m), 2.86 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.10-3.50 (4H, m), 3.92 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 5.11 (2H, s), 7.23-7.38 (5H, m), 7.53 (1H, s)。

【1177】

対応する出発原料を用い、実施例 317 と同様にして、実施例 318 ~ 実施例 320 の化合物を製造した。

【1178】

実施例 318

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸イソブチルエステル
微黄色粉末結晶、収率39%、融点176.5-177.3℃。

【1179】

実施例319

4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
白色粉末結晶、収率45%、融点185-188℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45 (9H, s), 2.48-2.58 (4H, m), 2.85 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.31-3.45 (4H, m), 4.20 (1H, dd, $J=6.9\text{ Hz}$, 10.3 Hz), 4.34 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}$, 10.3 Hz), 5.35-5.48 (1H, m), 7.55 (1H, s)。

【1180】

実施例320

4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

微黄色粉末、収率70%、融点 190-191℃(分解)。

【1181】

実施例321

4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例39で製造したメタンスルホン酸3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピルエステル(2g、6.6ミリモル)、ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.4g、7.5ミリモル)、トリエチルアミン(1.3g、12.85ミリモル)、ヨウ化カリウム(1.8g、10.8ミリモル)及びDMF(1

5 ml) の混合物を 60℃ にて終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 20/1) により精製し、白色粉末の 4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g、収率 73%) を得た。

融点 166-167℃。

【1182】

実施例 322

2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩の製造

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (1.19 g、3.24 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (30 ml) に溶解し、3 時間室温で撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (30 ml) に溶解し、氷冷撹拌した。塩化水素の酢酸エチル溶液を少しずつ加え、同温度で 30 分撹拌した。析出した結晶を濾取して黄色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩 (1.06 g、収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.68 (3H, s), 3.00-3.59 (6H, m), 4.14 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 4.50-6.12 (4H, br), 8.17 (1H, s), 9.62 (2H, br)。

【1183】

実施例 323

2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニ

トロー 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 319 で製造した 4-(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (400 mg、1.13 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (10 ml) の混合物を 4 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加え、中和した。得られる液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール (10 ml) に溶解し、次いでこれに 4-フェニルベンズアルデヒド (515 mg、2.83 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (214 mg、3.41 ミリモル)、酢酸 (0.21 ml、3.67 ミリモル) の順に加え、終夜室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末の 2-[4-(4-ビフェニリルメチル) ピペラジーン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (188 mg、収率 40%) を得た。

融点 183-185℃ (分解)。

【1184】

対応する出発原料を用い、実施例 323 と同様にして、実施例 324 ~ 実施例 329 の化合物を製造した。

【1185】

実施例 324

2-[2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジーン-1-イル] エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率 36%、融点 148-149℃。

【1186】

実施例 325

2-メチル-6-ニトロ-2-{3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

白色粉末、収率 57%、融点 154-156℃。

【1187】

実施例 326

2-{2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]エチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

白色粉末、収率 53%、融点 181-182℃。

【1188】

実施例 327

2-{3-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

白色粉末、収率 65%、融点 176-178℃。

【1189】

実施例 328

4-(N,N-ジメチルアミノ)-4'-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]ビフェニル

白色粉末、収率 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.58 (3H, s), 2.36 (4H, br), 2.50-2.60 (2H, m), 2.54 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 2.67-2.76 (2H, m), 2.84 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 2.99 (6H, s), 3.41 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 3.48 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 3.87 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 6.76-6.82 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m),

7. 46-7. 51 (4H, m), 7. 53 (1H, s)。

【1190】

実施例 329

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イルメチル) ピペラジン-1-イルメチル]-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率 93%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1. 52 (3H, s), 2. 10-2. 64 (6H, m), 2. 67 (1H, d, J=15. 4Hz), 2. 74 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 10-3. 70 (4H, br), 4. 04 (1H, d, J=10. 7Hz), 4. 21 (1H, d, J=10. 7Hz), 6. 97 (1H, br), 7. 27-7. 34 (1H, m), 7. 38-7. 45 (2H, m), 7. 88-7. 93 (2H, m), 8. 12 (1H, s)。

【1191】

実施例 330

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノールの製造

3, 4-(ジクロロフェニル) 酢酸 (418mg、2. 04ミリモル) 及び塩化チオニル (3ml) の混合物を 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、対応する酸クロリドを得た。

【1192】

一方、実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (300mg、0. 816ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (6ml) の混合物を室温下にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 10ml に溶解し、トリエチルアミン (2ml、14. 35ミリモル) を加えた。この溶液に、氷冷下にて上記で得られた酸ク

ロリドを塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液を徐々に加え、室温下にて 30 分攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝100／1）により精製し、白色粉末結晶の 2-（3，4-ジクロロフェニル）-1-〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2，3-ジヒドロイミダゾ〔2，1-b〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕エタノン（255 mg、収率 69%）を得た。

融点 189-191℃。

【1193】

対応する出発原料を用い、実施例 330 と同様にして、実施例 331 及び実施例 332 の化合物を得た。

【1194】

実施例 331

1-〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2，3-ジヒドロイミダゾ〔2，1-b〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エタノン

融点 168-171.4℃。

【1195】

実施例 332

2-（3，4-ジクロロフェノキシ）-1-〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2，3-ジヒドロイミダゾ〔2，1-b〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕エタノン

融点 209-211℃。

【1196】

実施例 333

2-〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2，3-ジヒドロイミダゾ〔2，1-b〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕-N-（4-トリフルオロメチルフェニル）アセトアミドの製造

実施例 306 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (500 mg、1.36 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (15 ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加え、中和した。この液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF (10 ml) に溶解し、これに 2-ブロモ-N- (4-トリフルオロメチルフェニル) アセトアミド (423 mg、1.5 ミリモル)、炭酸カリウム (207 mg、1.5 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (204 mg、1.36 ミリモル) を加え、5 時間室温で撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、白色粉末の 2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (4-トリフルオロメチルフェニル) アセトアミド (389 mg、収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.62 (3H, s), 2.53-2.84 (9H, m), 2.88 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=16.7\text{ Hz}$), 3.14 (1H, d, $J=16.7\text{ Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.55-7.59 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 9.20 (1H, s)。

【1197】

対応する出発原料を用い、実施例 333 と同様にして、実施例 334 ~ 実施例 336 の化合物を製造した。

【1198】

実施例 334

[4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オ

キサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.60 (3H, s), 2.45-2.64 (6H, m), 2.55 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 2.72-2.81 (2H, m), 2.87 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.14 (2H, s), 3.90 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s)

。

【1199】

実施例 335

3- {3- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] プロピル} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 123-126°C。

【1200】

実施例 336

1- (4-クロロフェニル) -2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.60 (3H, s), 2.47 (4H, br), 2.53 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 2.57-2.65 (2H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 2.87 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.64 (1H, d, $J=16.7\text{ Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=16.7\text{ Hz}$), 3.90 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)。

【1201】

実施例 337

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩の製造

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (130 mg、0.35 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (3 ml) 及び塩化メチレン (5 ml) の混合物を室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (107.5 mg、1.06 ミリモル) を加えた。この液に氷冷下にてクロロギ酸ベンジル (120 mg、0.71 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、黄色オイルを得た。このオイルを酢酸エチル (5 ml) に溶解した。そこへ飽和塩酸酢酸エチル溶液を加え、析出晶を濾取することにより、白色粉末結晶の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩 (46.8 mg、収率 30%) を得た。

融点 130.5-132.1℃。

【1202】

対応する出発原料を用い、実施例 337 と同様にして、実施例 338~340 の化合物を製造した。

【1203】

実施例 338

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸フェニルエステル

融点 81-85℃。

【1204】

実施例 339

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル
融点 158.3-159.8℃。

【1205】

実施例 340

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸n-オクチルエステル
融点 138-139.4℃。

【1206】

実施例 341

4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 319で製造した4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(400mg、1.13ミリモル)を塩化メチレン(2ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1ml)を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をDMF(1ml)に溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えて中和し、中和液とした。

【1207】

一方、4-トリフルオロメチルベンジルアルコール(297mg、1.69ミリモル)をDMF(1ml)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(274mg、1.69ミリモル)を加え、室温下にて1時間攪拌し、活性エステルを調製した。

【1208】

この活性エステルの溶液を上記の中和液に加え、室温下にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メ

チレン／メタノール＝20／1)により精製し、微黄色粉末結晶の4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル(322mg、収率63%)を得た。

融点 120-122℃。

【1209】

対応する出発原料を用い、実施例341と同様にして、実施例342及び実施例343の化合物を製造した。

【1210】

実施例342

4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

微黄色粉末、収率68%、融点 139-140℃。

【1211】

実施例343

4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

微黄色粉末、収率57%、融点 130-133℃。

【1212】

実施例344

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニルエステル・マレイン酸塩の製造

実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(220mg、0.6ミリモル)、トリフルオロ酢酸(1ml)及び塩化メチレン(2ml)の混合物を室温下にて2時間攪拌した。反

応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 2 ml に溶解し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え中和した。得られる中和液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF (2 ml) に溶解した。

【1213】

一方、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピン-1-オール (110 mg、0.55 ミリモル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (90 mg、0.55 ミリモル) 及び DMF (2 ml) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌し、活性エステルを調製した。

【1214】

この活性エステルを先の DMF 溶液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=5/1) により精製した。

【1215】

得られたフリー体をエタノール 5 ml に溶解し、これにマレイン酸 (96 mg、0.83 ミリモル) をエタノール (5 ml) に溶解した溶液を加えた。析出晶を濾取することにより、白色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロピニルエステル・マレイン酸塩 (227 mg、収率 68%) を得た。

融点 166℃ (分解)。

【1216】

実施例 345

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 4-メチルスルファニルベンジルエステルの製造

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2

、1-b] オキサゾール (900 mg、2.4 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (20 ml) の混合物を室温下にて2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、トリエチルアミン (6 ml、43.05 ミリモル) を加え中和した。減圧下にて濃縮した。残渣を DMF (5 ml) に溶解した。

【1217】

一方、4-メチルスルファニルベンジルアルコール (470 mg、3 ミリモル)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (500 mg、3.1 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温下にて3時間攪拌し、活性エステルを調製した。

【1218】

この活性エステルを先の DMF 溶液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メチルスルファニルベンジルエステル (860 mg、収率79%) を得た。

融点 118-120℃。

【1219】

実施例346

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メタンスルフィニルベンジルエステルの製造

実施例345で製造した4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メチルスルファニルベンジルエステル (300 mg、0.67 ミリモル) 及び塩化メチレン (10 ml) の混合物に、氷冷下にてm-クロロ過安息香酸

(210 mg、0.85 ミリモル) を加え、同温度下にて2時間攪拌した。反応液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をイソプロピルアルコール／エーテルから再結晶し、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-メタンスルフィニルベンジルエステル(203 mg、収率65%)を得た。

融点 117-121℃。

【1220】

実施例347

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-ヒドロキシベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ベンジルエステル(400 mg、0.75 ミリモル)及びTHF(10 ml)の混合物に、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムフロリド(1M)THF溶液(0.8 ml、0.8 ミリモル)を加え、同温度下にて20分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、微黄色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-ヒドロキシベンジルエステル(95 mg、収率30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.59 (3H, s), 2.30-2.70 (4H, m), 2.56 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 2.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.10-3.55 (4H, m), 3.91 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 4.28 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.30 (1H, br

s), 6.84 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.53 (1H, s)。

【1221】

実施例 348

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-アセチルベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-(1,1-ジメトキシエチル)ベンジルエステル (600mg、1.23ミリモル)、1規定塩酸 10ml (10ミリモル) 及び THF (15ml) の混合物を室温下にて 2 時間撹拌した。飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、白色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-アセチルベンジルエステル (558mg、収率 99%) を得た。

融点 101-102℃。

【1222】

実施例 349

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-ベンゾイルベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-(ジメトキシフェニルメチル)ベンジルエステル (800mg、1.45ミリモル) を用い、実施例 348 の方法により、白色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-ベンゾイルベンジルエステル (630mg、収率 86%)

)を得た。

融点 105-107℃。

【1223】

実施例 350

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-アミノベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルエステル(340mg、0.66ミリモル)、トリフルオロ酢酸2ml及び塩化メチレン(10ml)の混合物を室温下にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中和し、分液後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、微黄色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-アミノベンジルエステル(100mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.61 (3H, s), 2.35-2.70 (4H, m), 2.56 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 2.85 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.05-3.55 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 3.91 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 4.28 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.55 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, s)。

【1224】

実施例 351

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸フェニルアミド塩酸塩の製造

実施例 306 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (130 mg、0.35 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) の混合物を室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。この液にフェニルイソシアネート (63 mg、0.53 ミリモル) を加え、室温下にて 30 分攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、アモルファスを得た。

【1225】

このアモルファスを酢酸エチルに溶解し、飽和塩酸/酢酸エチル溶液を加えることにより得られる結晶を濾取し、微黄色粉末結晶の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸フェニルアミド塩酸塩 (124 mg、収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.55 (3H, s), 2.50-2.56 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.21-3.40 (4H, m), 4.05 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.24 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

【1226】

実施例 352

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸イソプロピルアミドの製造

実施例 306 で製造した 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボ

ン酸 *tert*-ブチルエステル (140 mg、0.38 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。この液にイソプロピルイソシアネート (75 μ l、0.76 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、白色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸イソプロピルアミド (90 mg、収率 67%) を得た。

融点 175-176.3℃。

【1227】

対応する出発原料を用い、実施例 352 と同様にして、実施例 353 及び実施例 354 の化合物を製造した。

【1228】

実施例 353

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 (3-クロロフェニル) アミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.56 (3H, s), 2.50-2.56 (4H, m), 2.77 (2H, s), 3.21-3.40 (4H, m), 4.08 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 4.26 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 6.95 (1H, bd, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.36 (1H, bd, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, s)。

【1229】

実施例 354

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド
融点 216.5-218.5℃。

【1230】

実施例 355

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボチオ酸(4-クロロフェニル)アミドの製造

実施例 322 で製造した 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジーン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩(196mg、0.73ミリモル)を塩化メチレン10mlに懸濁し、トリエチルアミン(0.27ml、1.94ミリモル)を加え、均一化させた。これに4-クロロフェニルイソチオシアネート(140mg、0.83ミリモル)を加え、室温下にて1時間撹拌した。反応液を水洗後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=30/1)により精製し、淡茶粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボチオ酸(4-クロロフェニル)アミド(128mg、収率40%)を得た。

融点 204-206℃(分解)。

【1231】

対応する出発原料を用い、実施例 355 と同様にして、実施例 356 及び実施例 357 の化合物を製造した。

【1232】

実施例 356

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボチオ酸フェニルアミド

融点 164-165℃(分解)。

【1233】

実施例 357

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボチオ酸 (4-メトキシフェニル) アミド

融点 189-191℃ (分解)。

【1234】

実施例 358

2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ベンゾオキサゾールの製造

実施例 306 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (500 mg、1.36 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、塩化メチレン、トリエチルアミンを 1 ml ずつ加えた。次いでこれを室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、2-クロロベンゾオキサゾール (0.19 ml 1.63 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.23 ml、1.63 m ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で精製し、塩化メチレンジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の 2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ベンゾオキサゾール (325 mg、収率 62%) を得た。

MS 384 (M⁺)

融点 228.0-229.5℃。

【1235】

対応する出発原料を用い、実施例 358 と同様にして、実施例 359 ～実施例 361 の化合物を製造した。

【1236】

実施例 359

2- [4- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ベンゾオキサゾール

白色粉末、収率 74%

MS 370 (M⁺)

融点 206-209℃ (分解)。

【1237】

実施例 360

2- {4- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} ベンゾオキサゾール

白色粉末、収率 73%

MS 398 (M⁺)

融点 187.6-189.6℃。

【1238】

実施例 361

2- {4- [3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} ベンゾオキサゾール

白色粉末、収率 90%

MS 412 (M⁺)

融点 172.0-174.4℃。

【1239】

実施例 362

(S)-4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの

製造

実施例 8 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル] - 4 - ニトロイミダゾール (16.86 g、44.86 ミリモル) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (8.36 g、44.89 ミリモル) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (6.3 ml、45.2 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で 2 回抽出した。有機相を合わせ、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 40/1) にて精製した。酢酸エチル/n - ヘキサンから再結晶し、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (11.61 g、収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.46 (9H, s), 2.21-2.50 (4H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 3.39-3.48 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.89-4.10 (2H, m), 4.20 (d 1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$, 13.5 Hz), 8.00 (1H, s)。

【1240】

実施例 363

(S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造 (実施例 362 の化合物の別途合成法)

実施例 9 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (1 g、4.91 ミリモル)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.01 g、5.40 ミリモル) 及び DMF (3 ml) の混合物を 70℃ にて 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水 7 ml

を加え、析出晶を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝40／1）にて精製し、微黄色粉末結晶の（S）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（967 mg、51%）を得た。

【1241】

実施例 364

（R）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール（6.1 g、41.35ミリモル）、（S）-（+）-グリシジルトシレート（12.27 g、53.75ミリモル）及び炭酸水素ナトリウム（7.3 g、86.89ミリモル）のエタノール（30 ml）中の混合物を9時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。抽出溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮して得られたフォームをDMF（60 ml）に溶解した。この溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（8.47 g、45.48ミリモル）、トリエチルアミン（6.92 ml、49.64ミリモル）及びヨウ化ナトリウム（6.82 g、45.5ミリモル）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、微黄色オイルの（R）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（6.43 g、収率40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.48 (9H, s), 2.16-2.50 (4H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 3.37-3.50 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.

9.04 (3H, m), 8.00 (1H, s)。

【1242】

実施例 365

(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (7.00 g、32.2 ミリモル) 及びピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.29 g、33.8 ミリモル) の DMF (70 ml) 中の混合物を 70℃ にて 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、得られる結晶を濾取した。室温下にて減圧乾燥することにより微黄色粉末結晶の (S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.25 g、収率 79%) を得た。

光学純度 >98.4% ee

$[\alpha]_D^{27} = 25.488$ (濃度: 1.024, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.34 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.47-2.67 (5H, m), 3.26 (1H, s), 3.44 (4H, t, J=4.4 Hz), 3.99 (2H, s), 8.04 (1H, s)。

【1243】

実施例 366

(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造 (実施例 365 の化合物の別途合成法)

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (89.4、606ミリモル) 及び (S)-4-(2-メチルオキシラニルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (119g、466ミリモル) をエタノール (475ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (58.7g、699ミリモル) を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮することによって得られた結晶を酢酸エチルで分散洗浄後、濾取して一次晶を得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) にて精製し、二次晶を得た。一次晶と二次晶とをあわせ減圧乾燥し、白色粉末結晶の (S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (84.7g、収率45%) を得た。

【1244】

実施例367

(R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

実施例18で製造した (S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (440mg、2.02ミリモル)、ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (414mg、2.22ミリモル) 及びDMF (4ml) の混合物を55-60℃にて9時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水 (24ml) を加え、酢酸エチル (10ml) で2回抽出した。有機相を合わせ、水 (20ml) で3回洗浄後、飽和食塩水 (10ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル処理して得られる結晶を濾取し、微黄色粉末結晶の (R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (662mg、収率81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 15 (3H, s), 1. 45 (9H, s), 2. 34 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 2. 48-2. 67 (5H, m), 3. 27 (1H, s), 3. 44 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 3. 99 (2H, s), 8. 04 (1H, s)。

【1245】

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール及び(R)-4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例366と同様にして、実施例368の化合物を製造した。

【1246】

実施例368

(R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例367の化合物の別途合成法)

白色粉末結晶、収率20%。

【1247】

実施例369

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール

の製造
(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン(0.43g、1.37ミリモル)及び2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(0.22g、1.51ミリモル)のアセトニトリル(4ml)懸濁液に炭酸水素ナトリウム(0.17g、2.06ミリモル)を加え、9時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製し、微黄色油状物の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール(0.20g、収率31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 18 (3H, s), 2. 41 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 2. 56 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 2. 67-2. 80 (2H, m), 2. 85-2. 96 (2H, m), 3. 13-3. 25 (4H, m), 4. 03 (2H, s), 6. 83-6. 93 (2H, m), 7. 07-7. 17 (2H, m), 8. 07 (1H, s)。

【1248】

実施例 370

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (20 g、91.9 ミリモル) 及び 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン (20.8 g、0.11 モル) を DMF (200 ml) に加え、70-75℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、黄色アモルファスの (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール (33.0 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 53 (3H, s), 2. 42 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 55 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 67-2. 76 (2H, m), 2. 81-2. 90 (2H, m), 3. 13-3. 17 (4H, m), 3. 43 (1H, s), 4. 03 (2H, s), 6. 78-6. 85 (2H, m), 7. 16-7. 23 (2H, m), 8. 06 (1H, s)。

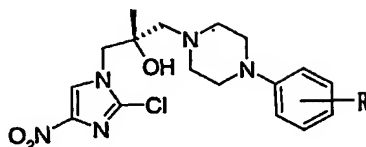
【1249】

対応する出発原料を用い、実施例 370 と同様にして、次表に示す実施例 37

1～実施例384の化合物を製造した。

【1250】

【表4】



実施例	R	収率 (%)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ
371	4-CF ₃	82	1.18(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.79(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.26-3.31(5H, m), 4.03(2H, s), 6.91(2H, d, J=8.7Hz), 7.49(2H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, s).
372	4-H	92	1.17(3H, s), 2.40(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.83-2.91(2H, m), 3.18-3.22(4H, m), 3.42(1H, s), 4.01(2H, s), 6.85-6.93(3H, m), 7.24-7.31(2H, m), 8.06(1H, s).
373	4-F	43	1.16(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.77(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.10-3.14(4H, m), 3.41(1H, s), 4.01(2H, s), 6.83-7.00(4H, m), 8.06(1H, s).
374	4-OMe	99	1.15(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.07-3.11(4H, m), 3.77(3H, s), 4.02(2H, s), 6.81-6.91(4H, m), 8.07(1H, s).
375	4-COOEt	100	1.17(3H, s), 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.76(2H, m), 2.81-2.89(2H, m), 3.31-3.35(4H, m), 3.40(1H, s), 4.04(2H, s), 4.33(2H, q, J=7.1Hz), 6.83-6.87(2H, m), 7.90-7.95(2H, m), 8.06(1H, s).
376	4-Me	86	1.15(3H, s), 2.27(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.77(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.12-3.16(4H, m), 3.47(1H, s), 4.01(2H, s), 6.81-6.85(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 8.06(1H, s).
377	4-CN	99	1.18(3H, s), 2.43(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.66-2.75(2H, m), 2.81-2.90(2H, m), 3.31-3.35(4H, m), 3.51(1H, s), 4.03(1H, d, J=14.3Hz), 4.09(1H, d, J=14.3Hz), 6.82-6.88(2H, m), 7.46-7.52(2H, m), 8.07(1H, s).
378	3,4-di-Cl	99	1.17(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.76(2H, m), 2.80-2.89(2H, m), 3.15-3.19(4H, m), 3.40(1H, s), 4.03(2H, s), 6.72(1H, dd, J=8.9, 2.9Hz), 6.94(1H, d, J=2.9Hz), 7.28(1H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, s).
379	3-CF ₃	99	1.17(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.83-2.93(2H, m), 3.22-3.27(4H, m), 3.36(1H, s), 4.03(2H, s), 7.03-7.11(3H, m), 7.32-7.39(1H, m), 8.06(1H, s).

【1251】

【表 5】

380	2-CF ₃	99	1.16(3H, s), 2.44(1H, d, J=14.0Hz), 2.57(1H, d, J=14.0Hz), 2.67-2.78(2H, m), 2.81-2.91(2H, m), 2.93-2.96(4H, m), 3.81(1H, s), 4.05(2H, s), 7.21-7.27(1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 8.11(1H, s).
381	4-Cl-3-CF ₃	99	1.18(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.77(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.19-3.24(4H, m), 3.40(1H, s), 4.04(2H, s), 6.95(1H, dd, J=8.9, 2.9Hz), 7.16(1H, d, J=2.9Hz), 7.34(1H, d, J=8.9Hz), 8.06(1H, s).
382	4-COO ^t Bu	99	1.17(3H, s), 1.57(9H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.67-2.76(2H, m), 2.81-2.90(2H, m), 3.29-3.33(4H, m), 3.51(1H, s), 4.04(2H, s), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.87(2H, d, J=9.0Hz), 8.07(1H, s).
383	2-F	99	1.16(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.57(1H, d, J=13.9Hz), 2.71-2.80(2H, m), 2.85-2.96(2H, m), 3.10-3.14(4H, m), 3.56(1H, s), 4.02(2H, s), 6.91-7.10(4H, m), 8.07(1H, s).
384	4-NMe ₂	82	1.14(3H, s), 2.40(1H, d, J=13.9Hz), 2.54(1H, d, J=13.9Hz), 2.70-2.77(2H, m), 2.81-2.91(8H, m), 3.05-3.09(4H, m), 3.66(1H, s), 4.01(2H, s), 6.72-6.76(2H, m), 6.86-6.91(2H, m), 8.07(1H, s).

【1252】

対応する出発原料を用い、実施例 370 と同様にして、実施例 385 及び実施例 386 の化合物を製造した。

【1253】

実施例 385

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル
- 3 - [4 - (4-ピリジル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オール
収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.18 (3H, s), 2.44 (1H, d, J=13.9Hz), 2.56 (1H, d, J=13.9Hz), 2.63-2.73 (2H, m), 2.77-2.91 (2H, m), 3.31-3.35 (4H, m), 3.54 (1H, s), 4.03-4.12 (2H, m), 6.63-6.66 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.23-8.27 (2H, m)。

【1254】

実施例 386

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール
収率 81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 17 (3H, s), 2. 44 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 57 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2. 67-2. 79 (2H, m), 2. 84-2. 93 (2H, m), 3. 20-3. 25 (4H, m), 3. 85 (1H, bs), 4. 06 (2H, s), 7. 16-7. 19 (2H, m), 8. 07-8. 11 (2H, m), 8. 26-8. 28 (1H, m)。

【1255】

実施例 9 で製造した (R)-2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル)イミダゾールを用い、実施例 370 と同様にして、実施例 387 ~ 実施例 389 の化合物を製造した。

【1256】

実施例 387

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール
収率 86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2. 27-2. 36 (1H, m), 2. 49-2. 63 (3H, m), 2. 78-2. 88 (2H, m), 2. 97-3. 18 (4H, m), 3. 74 (1H, br), 3. 96-4. 08 (2H, m), 4. 18-4. 24 (1H, m), 6. 84-7. 01 (4H, m), 8. 02 (1H, s)。

【1257】

実施例 388

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール

収率 49%

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.27-2.36 (1H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.28-3.31 (4H, m), 3.62 (1H, br), 3.95-4.11 (2H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s)。

【1258】

実施例 389

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール

収率 100%

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.28-2.37 (1H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.58 (1H, br), 3.96-4.12 (2H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s)。

【1259】

実施例 390

(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (15 g、68.93 ミリモル) 及びピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (25.17 g、82.72 ミリモル) とを DMF 75 ml 中、65-70℃ にて 20 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル 150 ml 及び水 475 ml 中に注ぎ、分液した。更に水層より酢酸エチル 150 ml により抽出した。有機相を合わせ、水 400 ml により 3 回洗浄後、飽和食塩水 100 ml により洗浄し、

硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）により精製し、黄色オイルの（S）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル（29.98 g、収率 83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15 (3H, s), 2.36 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.42-2.75 (5H, m), 3.18 (1H, s), 3.42-3.58 (4H, m), 4.00 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s)。

【1260】

実施例 391

（S）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

実施例 12 で製造した（R）-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール（4.24 g、19.48 ミリモル）及びピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル（6.73 g、21.41 ミリモル）を DMF 21 ml 中、50-55℃にて 24 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル 60 ml 及び水 90 ml 中に注ぎ、分液した。更に水層より酢酸エチル 60 ml により抽出した。有機相を合わせ、水 90 ml により 3 回洗浄後、飽和食塩水 60 ml により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）により精製し、黄色オイルの（S）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロ

ペニルエステル (9.29 g、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (3H, s), 2.36 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.43–2.76 (5H, m), 3.17 (1H, s), 3.48–3.67 (4H, m), 4.00 (2H, s), 4.78 (2H, dd, $J=1.0\text{ Hz}$, 6.1 Hz), 6.33–6.48 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s)。

【1261】

対応する出発原料を用い、実施例 391 と同様にして、実施例 392 の化合物を製造した。

【1262】

実施例 392

(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15 (3H, s), 2.36 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.51 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.48–2.63 (2H, m), 2.63–2.78 (2H, m), 3.17 (1H, s), 3.39–3.63 (4H, m), 4.00 (2H, s), 4.75 (2H, dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.3 Hz), 6.28 (1H, dt, $J=6.3\text{ Hz}$, 15.9 Hz), 6.62 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.15–7.18 (2H, m), 7.38–7.42 (2H, m), 8.03 (1H, s)。

【1263】

実施例 393

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 365 で製造した (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (10.25 g、25.4 ミリモル) を DMF (30 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (1.12 g、27.9 ミリモル) を加え、同温度下にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 ml) 及び水 (70 ml) を加え、析出する結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶を酢酸エチル (70 ml) から再結晶して、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (6.62 g、収率 71%) を得た。

光学純度 > 99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = -20.953^\circ$ (濃度: 0.492, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.44 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.45 - 2.66 (5H, m), 2.87 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.29 (4H, br), 3.92 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.53 (1H, s)。

【1264】

実施例 394

(S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

実施例 363 で製造した (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (11 g、28.22 ミリモル) を用い、実施例 393 と同様の方法により、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (7.5 g、収率 75%) を得た。

光学純度 96.6% ee

$[\alpha]_D^{22} = -11.91^\circ$ (濃度: 1.016, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45 (9H, s), 2.49–2.59 (4H, m), 2.85 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.33–3.44 (4H, m), 4.19 (1H, dd, $J=6.9\text{ Hz}$, 10.2 Hz), 4.35 (1H, dd, $J=6.9\text{ Hz}$, 10.2 Hz), 5.36–5.49 (1H, m), 7.55 (1H, s)。

【1265】

実施例 395

(R)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 364 で製造した (R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.43 g、16.49 ミリモル) を 1,4-ジオキサン 35 ml に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (730 mg、18.25 ミリモル) を加え、室温下にて終夜攪拌後、24 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を徐々に加え、塩化メチレンにより 2 回抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、白色粉末の (R)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.23 g、収率 21%) を得た。

光学純度 $>99\% \text{ ee}$

$[\alpha]_D^{27} = 11.635^\circ$ (濃度: 1.004, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45 (9H, s), 2.50–2.61 (4H, m), 2.85 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 3.31–3.50 (4H, m), 4.18 (1H, dd, $J=6.9\text{ Hz}$, 10.2 Hz), 4.35 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}$, 10.2 Hz), 5.35–5.50 (1H, m), 7.55 (1H, s)。

【1266】

実施例 396

(R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 368 で製造した (R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (376 mg、0.93 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (10 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (45 mg、1.12 ミリモル) を加え、室温下にて 30 分攪拌後、24 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を徐々に加え、酢酸エチルにより 2 回抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) により精製し、無色粉末結晶の (R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (239 mg、収率 70%) を得た。

光学純度 99.2% ee

$[\alpha]_D^{27} = 21.073^\circ$ (濃度: 0.522, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, s), 1.61 (3H, s), 2.45-2.64 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.29 (4H, br), 3.92 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.52 (1H, s)。

【1267】

実施例 397

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 369 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (5.85 g, 12.61 ミリモル) の THF (150 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (0.76 g, 18.92 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の (S) - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (2.58 g、収率 48%) を得た。

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 8.80^\circ$ (濃度: 1.000, CHCl₃)

融点 129 - 130 °C。

【1268】

実施例 398

(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 370 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール (33.0 g、79.7 ミリモル) を DMF (300 ml) に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム (3.7 g、91.6 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水及び酢酸エチルを加え、激しく攪拌した。析出物を濾取して水及び酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥し、淡黄色粉末の粗製体を 23.2 g 得た。これを同様にう 1 回合成した粗製体 (50 g) と合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / 酢酸エチル = 50 / 1) により精製し、塩化メチレン - 酢酸エチルより結晶化を行い、白色粉末の (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b]

オキサゾール (45 g、収率 90%) を得た。

MS 411 (M+)

光学純度 99.6% ee

$[\alpha]_D^{22} = -10.20^\circ$ (濃度: 0.5, CHCl₃)

融点 218-219.6℃。

【1269】

対応する出発原料を用い、実施例 398 と同様にして、実施例 399 ~ 実施例 403 の化合物を製造した。

【1270】

実施例 399

(S)-2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率 42%、 $[\alpha]_D^{28} = 2.10^\circ$ (濃度: 0.5, CHCl₃)

融点 178.5-179.5℃。

【1271】

実施例 400

(S)-2-[4-(3-ピリジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率 42%、融点 145-147.7℃。

【1272】

実施例 401

(S)-2-[4-(4-ピリジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率 3%

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.65 (3H, s), 2.62 (1H, d, J=14.8 Hz), 2.64-2.71 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.92 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.15-3.30 (4H, m), 3.95 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz),

6. 60 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, s), 8. 26 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)。

【1273】

実施例 402

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール
融点 175.8-176.6℃。

【1274】

実施例 403

(S)-2-[4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール
融点 211-211.5℃。

【1275】

実施例 404

(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

1-(4-クロロフェニル)ピペラジン・二塩酸塩 (1.31g、4.86ミリモル) を苛性ソーダ水溶液に投入し、塩化メチレンにより抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、1-(4-クロロフェニル)ピペラジンを得た。

【1276】

次に上記で得られた1-(4-クロロフェニル)ピペラジンと実施例9で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (763mg、3.75ミリモル) とをDMF (5ml) 中、70℃にて6時間攪拌した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (219mg、5.48ミリモル) を加え、室温下にて2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出晶を濾取した。これをアセトン/水から再結晶することにより、微黄色粉末結晶の(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (250mg、収

率 18%) を得た。

融点 183-183.5℃。

【1277】

実施例 405

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステルの製造

実施例 390 で製造した (S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (4.3 g、8.24 ミリモル) を DMF (13 ml) に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (430 mg、10.7 ミリモル) を加え、同温度下にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (4.3 ml)、水 (30 ml) の順に加え、30 分攪拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これを酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶し、更にイソプロピルアルコールから再結晶することにより、白色粉末結晶の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (3.15 g、収率 79%) を得た。

融点 139.5-140.5℃

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = 18.04^\circ$ (濃度: 1.020, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.60 (3H, s), 2.39-2.75 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.14-3.56 (4H, m), 3.93 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 5.10 (2H, s), 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (1H, s)。

【1278】

実施例 406

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

実施例391で製造した(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アリルエステル(13.2 g; 24.81ミリモル)をDMF(40 ml)に溶解し、4℃まで冷却した。水素化ナトリウム(1.19 g、29.78ミリモル)を加え、同温度下にて1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(13 ml)、水(92 ml)の順に加え、30分撹拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、微黄色粉末結晶の(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アリルエステル(10.17 g、収率83%)を得た。

融点132-133℃

光学純度99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = -21.73^\circ$ (濃度: 0.866, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.62 (3H, s), 2.48-2.75 (5H, m), 2.88 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.15-3.57 (4H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.75 (2H, d, J=1.15 Hz, 6.0 Hz), 6.29-6.42 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52-7.62 (3H, m)。

【1279】

対応する出発原料を用い、実施例406と同様にして、実施例407の化合物を製造した。

【1280】

実施例407

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニルエステル

融点 60-61℃

$[\alpha]_D^{27} = -21.88^\circ$ (濃度: 0.786, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.54 (3H, s), 2.38-2.71 (5H, m), 2.84 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.13-3.54 (4H, m), 3.92 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.73 (2H, dd, J=1.2 Hz, 6.2 Hz), 6.15-6.33 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, s)。

【1281】

実施例 408

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩の製造

実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.46 g、3.98 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、室温下 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール 30 ml に溶解し、氷冷下、飽和塩化水素の酢酸エチル溶液を徐々に加え、同温度下 30 分攪拌した。析出晶を濾取し、黄色粉末の (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩 (994 mg、収率 73%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1.63 (3H, s), 2.80-3.36 (6H, m), 4.11 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.25-4.98 (5H, m), 8.15 (1H, s), 9.31 (2H, br)。

【1282】

実施例 409

(S)-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 394 で製造した (S)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg、0.27 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 5 ml に溶解し、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (148 mg、0.85 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (53 mg、0.85 ミリモル)、酢酸 (49 μ l、0.85 ミリモル) の順に加え、室温下にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S)-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (53 mg、収率 46%) を得た。

融点 149-150°C。

【1283】

実施例 410

(S)-2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 394 で製造した (S)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (7.2 g、20.26 ミリモル)、トリフルオロ酢

酸 24 ml 及び塩化メチレン (72 ml) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 100 ml に溶解し、トリエチルアミン (20 ml、143.49 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 72 ml に溶解し、4-フェニルベンズアルデヒド (7.38 g、40.52 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (3.82 g、60.78 ミリモル)、酢酸 (3.48 ml、60.78 ミリモル) の順に加え、室温下にて 24 時間攪拌した。析出晶を濾取し、メタノールにより洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製し、黄色粉末結晶の (S)-2-[4-(4-ビフェニリルメチル) ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (5.52 g、収率 65%) を得た。

光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{28} = -28.261^\circ$ (濃度: 0.046, DMSO)

融点 207-208℃。

【1284】

実施例 411

(R)-2-[4-(4-ビフェニリルメチル) ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 395 で製造した (R)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (101.5 mg、0.29 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 5 ml に溶解し、4-フェニルベンズアルデヒド 156 mg (0.86 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (53 mg、0.84 ミリモル)、酢酸 (0.05 ml、0.87 ミリモル) の順に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより

2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、白色粉末結晶の（R）-2-[4-（4-ビフェニルメチル）ピペラジーン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（56 mg、収率46%）を得た。

$[\alpha]_D^{28} = 28.261^\circ$ （濃度：0.046, DMSO）。

融点 224-225℃

対応する出発原料を用い、実施例411と同様にして、実施例412の化合物を製造した。

【1285】

実施例412

（R）-6-ニトロ-2-[4-（4-トリフルオロメチルベンジル）ピペラジーン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール
収率48%、融点 141-143℃。

【1286】

実施例413

（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-（4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イルメチル）ピペラジーン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例393で製造した（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.7 g、4.6ミリモル）、トリフルオロ酢酸（10 ml）及び塩化メチレン（30 ml）の混合物を室温下にて3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール30 mlに溶解し、4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-カルボアルデヒド（2.3 g、9.19ミリモル）、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（580 mg、9.23ミリモル）、酢酸（0.55 ml、9.62ミリモル）の順に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチ

レンにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（1.47 g、収率 63%）を得た。

$[\alpha]_D^{28} = 1.831^\circ$ （濃度：0.71, CHCl₃）

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.60 (3H, s), 2.20-2.45 (4H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 2.50 (1H, d, J=15.0 Hz), 2.86 (1H, d, J=15.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.89 (1H, d, J=10.0 Hz), 4.31 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.68 (4H, s)。

【1287】

対応する出発原料を用い、実施例 413 と同様にして、実施例 414～実施例 417 の化合物を製造した。

【1288】

実施例 414

（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4'-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 110-112℃。

【1289】

実施例 415

（S）-2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 182-184℃。

【1290】

実施例 416

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 137 - 138℃。

【1291】

実施例 417

(S) - 2 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イルメチル] ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 174.3 - 175.5℃。

【1292】

実施例 418

(R) - 2 - [4 - (4 - ビフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 396 で製造した (R) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100mg、0.27ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (2ml) の混合物を室温下にて3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 5ml に溶解し、トリエチルアミン (1ml、7.17ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 5ml に溶解し、4 - フェニルベンズアルデヒド (149mg、0.82ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (51mg、0.82ミリモル)、酢酸 (48μl、0.82ミリモル) の順に加え、室温下にて15時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えることによって得られる結晶を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、微黄色粉末結晶の (R) - 2 - (4 - ビフェニル - 4 - イ

ルメチルピペラジン-1-イルメチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(67mg、収率57%)を得た。

融点 112-114℃。

【1293】

対応する出発原料を用い、実施例418と同様にして、実施例419の化合物を製造した。

【1294】

実施例419

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 93-95℃。

【1295】

実施例420

(S)-2-クロロ-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノールの製造

実施例393で製造した(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.5g、4.1ミリモル)及びトリフルオロ酢酸20mlの混合物を室温化にて3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン20mlに溶解し、トリエチルアミン3ml、4-ジメチルアミノピリジン(100mg、0.82ミリモル)の順に加えた。氷冷下にてクロロアセチルクロリド(0.49ml、6.2ミリモル)を塩化メチレン2mlに溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて終夜攪拌した。反応液を2回水洗後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製し、淡茶粉末の(S)-2-クロロ-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-

ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (600mg、収率43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.50-2.70 (3H, m), 2.61 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 2.70-2.90 (1H, m), 2.89 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.15-3.55 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, s), 4.30 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, s)。

【1296】

実施例 421

(S)-2-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノンの製造

実施例 420 で製造した (S)-2-クロロ-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (300mg、0.87ミリモル)、4-クロロフェノール (170mg、1.32ミリモル)、炭酸カリウム (180mg、1.3ミリモル) 及び DMF (5ml) の混合物を 60℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、苛性ソーダ水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、淡茶粉末の (S)-2-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (260mg、収率68%) を得た。

融点 179-180℃。

【1297】

実施例 422

(S)-2-(4-クロロフェニルスルファニル)-1-[4-(2-メチル-

6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノンの製造

実施例 420 で製造した (S) - 2-クロロ-1- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノン (300 mg、0.87 ミリモル) 及び 4-クロロチオフェノール (190 mg、1.32 ミリモル) を用い、実施例 421 と同様の方法により、白色粉末の (S) - 2- (4-クロロフェニルスルファニル) - 1- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノン (80 mg、収率 20%) を得た。

融点 142-145℃。

【1298】

実施例 423

(S) - (4-クロロフェニル) - [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノンの製造

実施例 393 で製造した (S) - 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.82 ミリモル) 及び トリフルオロ酢酸 (6 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 15 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。氷冷下にて 4-クロロ塩化ベンゾイル (150.7 mg、0.86 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテル及び酢酸エチルにより処理し、黄色粉末結晶の (S) - (4-クロロフェニル) - [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン (282 mg、収率 85%) を得た。

融点 173-174℃。

【1299】

対応する出発原料を用い、実施例423と同様にして、実施例424の化合物を製造した。

【1300】

実施例424

(4-ビフェニル) - [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン

融点 116-118℃。

【1301】

実施例425

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -フェニルメタノンの製造

実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (142mg、0.39ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (1ml) 及び塩化メチレン (1ml) の混合物を室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン2mlに溶解し、トリエチルアミン (2ml、14.35ミリモル) を加えた。氷冷下にて塩化ベンゾイル (54μl、0.46ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンにより希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより処理し、黄色粉末結晶の [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -フェニルメタノン (72mg、収率50%) を得た。

融点 145-148.7℃。

【1302】

対応する出発原料を用い、実施例 425 と同様にして、実施例 426 ～実施例 433 の化合物を製造した。

【1303】

実施例 426

(4-クロロフェニル) - [4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン

融点 150.0 - 155.2 °C。

【1304】

実施例 427

[4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - (ピリジン-4-イル) メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.62 (3H, s), 2.25-2.75 (4H, m), 2.61 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 2.88 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.00-3.93 (4H, br), 3.95 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.26-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.67-8.72 (2H, m)。

【1305】

実施例 428

1 - [4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - 2-フェニルエタノン

融点 175.2 - 175.9 °C。

【1306】

実施例 429

1 - [4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - 3-フェニルプロ

パン-1-オン

融点 166.8-169.1℃。

【1307】

実施例 430

1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-2-フェノキシエタノン

融点 158-160.6℃。

【1308】

実施例 431

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノン

融点 184-187℃。

【1309】

実施例 432

(4-ビフェニリル)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.63 (3H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.62 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 2.90 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.28-3.81 (4H, br), 3.95 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.34-7.50 (5H, m), 7.55 (1H, s), 7.56-7.63 (4H, m)。

【1310】

実施例 433

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(4-トリフルオロメ

チルフェニル) メタノン

融点 161-162℃。

【1311】

実施例 434

(S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) メタノンの製造

実施例 408 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩 (2, 36 mg、0.882 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え、均一溶液とした。この溶液に、氷冷下にて 4 - (トリフルオロメチル) 塩化ベンゾイル (193 mg、0.926 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) により精製し、白色粉末結晶の (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) メタノン (264 mg、収率 68%) を得た。

融点 183-184℃。

【1312】

対応する出発原料を用い、実施例 434 と同様にして、実施例 435 ~ 実施例 438 の化合物を製造した。実施例 435 ~ 437 の化合物は、実施例 322 で製造した 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩から製造した。

【1313】

実施例 435

[4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - メトキシフェニル) メタノンの製造

ル) メタノン

融点 135-137℃。

【1314】

実施例 436

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(4-メチルフェニル)メタノン

融点 121-122℃。

【1315】

実施例 437

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(3-トリフルオロメチルフェニル)メタノン

融点 122-124℃。

【1316】

実施例 438

(S)-2-(4クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノン

融点 189-190℃。

【1317】

実施例 439

(S)-2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノンの製造

3,4-(ジクロロフェノキシ)酢酸(234mg、1.06ミリモル)及び塩化チオニル(5ml)の混合物を30分加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、対応する酸クロリドを得た。

【1318】

一方、実施例 408 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩 (236 mg、0.88 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え、溶液とした。そこへ氷冷下にて、上記の酸クロリドを塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液を徐々に加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) により精製し、白色粉末結晶の (S) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] エタノン (183 mg、収率 44%) を得た。

融点 164 - 166 °C。

【1319】

対応する出発原料を用い、実施例 439 と同様にして、実施例 440 の化合物を製造した。

【1320】

実施例 440

(S) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ブタン - 1 - オン

融点 145 - 146 °C。

【1321】

実施例 441

(S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロペノンの製造

4 - クロロ桂皮酸 (300 mg、1.64 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOB T) (240 mg、1.77 ミリモル)、WSCD (35

0 mg、1.83ミリモル)及び塩化メチレン(10 ml)の混合物を室温下にて30分攪拌し、対応する活性エステルを調整した。

【1322】

一方、実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩(434 mg、1.64ミリモル)を塩化メチレン10 mlに懸濁し、トリエチルアミン(3.3 ml、2.37ミリモル)を加え、溶解させた。そこへ氷冷下にて、上記の活性エステルの反応液を加え、室温下にて3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、白色粉末結晶の(S)-3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]プロペノン(180 mg、収率26%)を得た。

融点 220-222℃。

【1323】

対応する出発原料を用い、実施例441と同様にして、実施例442~445の化合物を製造した。

【1324】

実施例442

(S)-3-(クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オン

融点 177-178℃。

【1325】

実施例443

(S)-4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ブタン-1-オン

融点 146-147℃。

【1326】

実施例 444

(S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]プロペノン

融点 213-215℃。

【1327】

実施例 445

(S)-5-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ペンタン-1-オン

融点 108-111℃。

【1328】

実施例 446

1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-トリル)エタノンの製造

実施例 322 で製造した 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩 (240 mg、0.79 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (0.22 ml、1.58 ミリモル) を加え、中和した。続いてこの中和液に p-トリル酢酸 (140 mg、0.93 ミリモル)、WSCD (180 mg、0.93 ミリモル) の順に加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにより希釈し、2 回水洗し、続いて飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエーテルにより処理し、白色粉末の 1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-トリル)エタノン (172 mg、収率 64%) を得

た。

融点 213-214℃。

【1329】

対応する出発原料を用い、実施例446と同様にして、実施例447の化合物を製造した。

【1330】

実施例447

(4-ジメチルアミノフェニル) - [4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] メタノン

融点 204-207℃。

【1331】

実施例448

(S) - 2 - {4 - [3 - (4-クロロフェニル) プロパン-1-スルホニル] ピペラジーン-1-イルメチル} - 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例393で製造した (S) - 4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300mg、0.82ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (10ml) の混合物を室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解した。この溶液にトリエチルアミン (3ml、21.52ミリモル) を加え、室温下にて10分攪拌後、3-(4-クロロフェニル) プロパン-1-スルホニルクロリド (300mg、1.19ミリモル) を加え、室温下にて3日間攪拌した。反応液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、白色粉末の (S) - 2 - {4 - [3 - (4-クロロフェニル) プロパン-1-スルホニル] ピペラジーン-1-イルメチル} - 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オ

キサゾール (330 mg、収率 84%) を得た。

融点 150-151℃。

【1332】

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールを用い、実施例 448 と同様にして、実施例 449 及び実施例 450 の化合物を製造した。

【1333】

実施例 449

2-[4-(4-クロロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

融点 202-204℃。

【1334】

実施例 450

2-[4-(4-クロロフェニルメタンスルホニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

融点 215-217℃。

【1335】

実施例 451

(S)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニル]ピペラジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 408 で製造した (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール・二塩酸塩 (236 mg、0.88 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解し、炭酸カリウム (500 mg、3.62 ミリモル)、2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニルクロリド (240 mg、1 ミリモル) の順に加え、室温下にて終夜攪拌

した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）-2-〔4-〔2-（4-クロロフェニル）エタンスルホニル〕ピペラジン-1-イルメチル〕-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕オキサゾール（100mg、収率26%）を得た。

融点 192-193℃。

【1336】

実施例408で製造した（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-（ピペラジン-1-イルメチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例451と同様にして、実施例452～実施例454の化合物を製造した。また実施例322で製造した2-メチル-6-ニトロ-2-（ピペラジン-1-イルメチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例451と同様にして、実施例455の化合物を製造した。

【1337】

実施例452

（S）-2-〔4-（4-クロロベンゼンスルホニル）ピペラジン-1-イルメチル〕-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕オキサゾール

融点 216-218℃。

【1338】

実施例453

（S）-2-〔4-（4-クロロフェニルメタンスルホニル）ピペラジン-1-イルメチル〕-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕オキサゾール

融点 204-206℃。

【1339】

実施例 454

(S) - 2 - {4 - [4 - (4 - クロロフェニル) ブタン - 1 - スルホニル] ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 176 - 177℃。

【1340】

実施例 455

2 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エタン - スルホニル] ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

融点 182 - 184℃。

【1341】

実施例 456

(S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 394 で製造した (S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (300 mg、0.84 ミリモル) を塩化メチレン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 1 ml を加えて中和した。

【1342】

一方、4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (297 mg、1.69 ミリモル) を DMF 1 ml に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (274 mg、1.69 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌し、活性エステルを調製した。

【1343】

この活性エステルの溶液を、先の中和液に加え、室温下にて 3 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）-4-（6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル（273mg、収率 71%）を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -14.851^\circ$ （濃度：0.404、CHCl₃）

融点 125-125.5℃。

【1344】

実施例 457

（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 393 で製造した（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（1.87g、5.09mmol）を塩化メチレン（20ml）に溶解し、トリフルオロ酢酸（20ml）を加え、5分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF（20ml）に溶解した。4-（トリフルオロメチル）ベンジルアルコール（1.92g、10.9mmol）の DMF（20ml）溶液に 1,1'-カルボニルジイミダゾール（1.76g、10.9mmol）を加え室温で 3 時間攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／アセトン＝3／1）により精製した。イソプロピルアルコールより再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル（1.48g、収率 53

%)を得た。

融点 140.4-141.6℃

光学純度 99.9% ee

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.62 (3H, s), 2.52-2.69 (5H, m), 2.88 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.43 (4H, br), 3.93 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.28 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 5.16 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$)。

【1345】

実施例 458

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルメチルエステルの製造

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルメチルエステル (300mg、0.62ミリモル) 及び DMF (3ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (27mg、0.68ミリモル) を加え、同温度下にて30分撹拌した。続いてこの混合物にヨウ化メチル (97mg、0.68ミリモル) を加え、室温下にて2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、微黄色粉末の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルメチルエステル (140mg、45%) を得た。

融点 80-100℃ (分解)。

【1346】

対応する出発原料を用い、実施例 458 と同様にして、実施例 459 の化合物を製造した。

【1347】

実施例 459

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルメチルエステル
融点 189-190℃。

【1348】

実施例 460

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 3,5-ジクロロベンジルエステルの製造

実施例 408 で製造した (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジーン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール二塩酸塩 (300mg、0.88ミリモル) 及び DMF (3ml) の混合物にトリエチルアミン (270mg、2.67ミリモル) を加え中和した。3,5-ジクロロベンジルアルコール (180mg、1.02ミリモル) を DMF (3ml) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (180mg、1.11ミリモル) を加え室温下にて 2 時間攪拌して調製した活性エステルの溶液を、上記中和液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、白色粉末結晶の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 3,5-ジクロロベンジルエステル (220mg、収率 53%) を得た。

融点 129-130℃。

【1349】

実施例 461

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩の製造

実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.09 g、2.97 ミリモル) を用い、実施例 344 の方法により、白色粉末の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩 (945 mg、63%) を得た。

融点 136-138℃。

【1350】

対応する出発原料を用い、実施例 461 と同様にして、実施例 462 ~ 実施例 465 の化合物を製造した。

【1351】

実施例 462

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 [(E)-3-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)]-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 142-143℃。

【1352】

実施例 463

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(3-クロロフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 150-151℃。

【1353】

実施例 464

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 158-159℃。

【1354】

実施例 465

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸[(Z)-3-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)]-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 124-125℃。

【1355】

実施例 466

(R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

実施例 396で製造した(R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(106mg、0.29ミリモル)を用い、実施例 457の方法により、白色粉末の(R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-フルオロベンジルエステル(79mg、収率66%)を得た。

$[\alpha]_D^{28} = 19.70^\circ$ (濃度: 1.066, CHCl₃)

融点 167-169℃。

【1356】

実施例 467

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル]アミドの製造

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルアミン (761 mg、3.78ミリモル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (613 mg、3.78ミリモル) 及び DMF (3 ml) の混合物を室温下にて終夜攪拌し、反応液とした。

【1357】

一方、実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (926 mg、2.52ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (10 ml) 及び塩化メチレン (3 ml) の混合物を室温下にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF 3 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35ミリモル) を加えた。これに上記の反応液を加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、微黄色粉末の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル]アミド (1.2 g、収率 96%) を得た。

融点 105-107℃。

【1358】

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールを用い、実施例 467 と同様にして、実施例 468~470 の化合物を製造した。

【1359】

実施例 468

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルベンジル)アミド

融点 201-202.5℃。

【1360】

実施例 469

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミド

融点 216-217℃。

【1361】

実施例 470

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド

融点 222-224℃。

【1362】

実施例 471

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミドの製造

実施例 408 で製造した (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩 (236 mg、0.88 ミリモル) を塩化メチレン 15 ml に懸濁し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えて均一化させた。これにシクロヘキシルイソシアネート (120 ml、0.94 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナト

リウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製し、微黄色粉末の（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド（164mg、47%）を得た。

融点 98-101℃。

【1363】

実施例322で製造した2-メチル-6-ニトロ-2-（ピペラジーン-1-イルメチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例471と同様にして、実施例472～476の化合物を製造した。

【1364】

実施例472

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（4-メトキシフェニル）アミド

融点 167-168℃。

【1365】

実施例473

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（4-クロロフェニル）アミド

融点 185-188℃（分解）。

【1366】

実施例474

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（3-トリフルオロメチルフェニル）アミド

融点 183-184℃。

【1367】

実施例 475

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸(3,4-ジクロロフェニル)アミド

融点 212-214℃(分解)。

【1368】

実施例 476

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸(4-メチルフェニル)アミド

融点 202-203℃(分解)。

【1369】

実施例 477

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミドの製造

4-アミノベンゾトリフルオリド(142mg、0.882ミリモル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(143mg、0.882ミリモル)及びDMF(6ml)の混合物を室温下にて終夜攪拌し、反応液とした。

【1370】

一方、実施例 408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジーン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール二塩酸塩(236mg、0.88ミリモル)を塩化メチレン5mlに懸濁し、トリエチルアミン(2ml、14.35ミリモル)を加えて均一化させた。これに上記のDMFの反応液を加え、室温下にて6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=30/1)

により精製し、白色粉末結晶の (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミド (90 mg、収率 23%) を得た。

融点 150 - 152.5℃。

【1371】

対応する出発原料を用い、実施例 477 と同様にして、実施例 478 ~ 実施例 481 の化合物を製造した。

【1372】

実施例 478

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

融点 185.5 - 187.5℃。

【1373】

実施例 479

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミド

融点 101 - 103.6℃。

【1374】

実施例 480

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - クロロフェニル) アミド

融点 156 - 159℃ (分解)。

【1375】

実施例 481

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -

b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 (4-メチルフェニル) アミド

融点 207-210℃ (分解)。

【1376】

実施例 482

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 N-メチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミドの製造

実施例 477 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 (4-トリフルオロメチルフェニル) アミド (200 mg、0.44 ミリモル) を DMF 4 ml に溶解し、水素化ナトリウム (26 mg、0.66 ミリモル) を加え、室温下にて 1.5 時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.5 ml、0.76 ミリモル) を加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、白色粉末結晶の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 N-メチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) アミド (35 mg、収率 17%) を得た。

融点 100.4-102.4℃。

【1377】

実施例 483

(S)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル] メタノンの製造

実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.17 g、3.32 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) 及び塩化メチレン (10 ml) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン (5 ml、35.87 ミリモル) を加え、室温下にて 10 分攪拌した。減圧下にて濃縮し、残渣を DMF 15 ml に溶解し、炭酸カリウム (920 mg、6.64 ミリモル) を加え、氷冷下にて 4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-カルボニルクロリド (1.07 g、3.65 ミリモル) を DMF 10 ml に溶解した溶液を徐々に滴下した。室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) により精製し、白色粉末結晶の (S)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-1-イル] メタノン (575 mg、収率 33%) を得た。
融点 179.1-181.9℃。

【1378】

実施例 484

(S)-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノンの製造

実施例 408 で製造した (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール二塩酸塩 (401 mg、1.5 ミリモル) を DMF 8 ml に溶解し、炭酸カリウム (750 mg、5.4 ミリモル) を加え、室温下にて 10 分攪拌後、氷冷下にて 4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド (400 mg、1.56 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解した溶液を徐々に滴下した。室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチ

ルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、微黄色粉末結晶の (S) - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン (380 mg、収率 53%) を得た。

融点 161 - 162℃。

【1379】

実施例 408 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例 484 と同様にして、実施例 485 及び実施例 486 の化合物を製造した。また実施例 322 で製造した 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例 484 と同様にして、実施例 487 の化合物を製造した。

【1380】

実施例 485

(S) - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン

融点 156 - 159℃。

【1381】

実施例 486

(S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] メタノン

融点 168.4 - 171.7℃。

【1382】

実施例 487

[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メタノン

融点 186-187℃。

【1383】

実施例 488

(S)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]安息香酸の製造

(S)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]安息香酸 tert-ブチルエステル (300mg、0.68ミリモル) をトリフルオロ酢酸 10ml 中室温にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トリエチルアミンで中和した。これを減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、メタノール-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]安息香酸 (186mg、収率 71%) を得た。

MS 387 (M⁺)

融点 248-252℃。

【1384】

実施例 489

(S)-2-[4-(2,6-ジフェニルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (500 mg、1.36 ミリモル) を塩化メチレン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつ加えた。反応液を室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 5 ml に溶解し、4-クロロ-2,6-ジフェニルピリミジン (400 mg、1.50 ミリモル)、DBU (0.2 ml、1.36 m ミリモル) を加え、100℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S)-2-[4-(2,6-ジフェニルピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (113 mg、収率 17%) を得た。

MS 498 (M+H) +

融点 202.5-205.4℃。

【1385】

対応する出発原料を用い、実施例 489 と同様にして、実施例 490 の化合物を製造した。

【1386】

実施例 490

(S)-2-[4-(4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

収率 7%、融点 201.2-205.4℃。

【1387】

実施例 491

{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブ

チルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.05 g、13.9ミリモル)、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジン-1-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (3.14 g、11.6ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (1.46 g、17.4ミリモル) を1-プロパノール 13 ml 中、6時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) により精製し、白色粉末結晶の {4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (1.55 g、収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.36 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.50 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.64-2.84 (8H, m), 3.32 (1H, s), 3.96 (2H, s), 5.46 (1H, br), 8.03 (1H, s)。

【1388】

実施例 492

{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの製造 (実施例 491 の化合物の別途合成法)

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (4.36 g、20.0ミリモル) 及びピペラジン-1-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (4.44 g、22.0ミリモル) を用い、実施例 365 と同様の方法により、白色粉末結晶の {4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを (6.08 g、収率72%) を得た。

【1389】

実施例 493

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例 492 で製造した {4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (6.87 g、16.4 ミリモル) を用い、実施例 393 と同様の方法により、白色粉末結晶の [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (2.71 g、収率 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.36 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 2.52-2.90 (9H, m), 3.90 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 4.27 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 5.35 (1H, br), 7.53 (1H, s)。

【1390】

実施例 494

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸ベンジルエステルの製造

実施例 493 で製造した [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (150 mg、0.39 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (4 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリエチルアミン (4 ml、28.7 ミリモル) を加え、中和した。次いでこれに、氷冷下にてクロギ酸ベンジル (100 mg、0.59 ミリモル) を加え、室温下にて 2 時間攪

拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／アセトン＝1／1）により精製し、微黄色粉末結晶の〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-*b*〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕カルバミン酸ベンジルエステル（6.5mg、収率4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.60 (3H, s), 2.53-2.90 (10H, m), 3.89 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.11 (2H, s), 5.88 (1H, br), 7.25-7.34 (5H, m), 7.52 (1H, s)。

【1391】

実施例 495

N-〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-*b*〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕-N-（4-トリフルオロメトキシベンジリデン）アミン）の製造

実施例 493 で製造した〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-*b*〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（40mg、0.11ミリモル）、4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド（24mg、0.13ミリモル）、トリフルオロ酢酸 0.08ml 及び塩化メチレン（1ml）の混合物を室温下にて3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和し、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝3／1）により精製し、白色粉末結晶の〔4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-*b*〕オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-イル〕-（4-トリフルオロメトキシベンジリデン）アミン（19mg、収率40%）を得た。

融点 189.2-190.9℃。

【1392】

実施例 496

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミノ]ピペラジーン-1-イル}プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (218 mg、1 ミリモル)、ピペラジーン-1-イル-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミン (283 mg、1.1 ミリモル) 及び DMF (2 ml) の混合物を 70-80℃ にて 7 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミノ]ピペラジーン-1-イル}プロパン-2-オール (402 mg、収率 85%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = 19.01^\circ$ (濃度: 1.010, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.18 (3H, s), 2.42 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.57 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.71-2.95 (4H, m), 3.10-3.33 (5H, m), 4.02 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s)。

【1393】

実施例 497

(S)-{4-[(3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2

ーヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (29.8 g、137 ミリモル) とピペラジン-1-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (28.9 g、144 ミリモル) を用い、実施例 496 と同様の方法により、白色粉末結晶の (S)-{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル (36.68 g、収率 64%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = 17.793^\circ$ (濃度: 1.006, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.12 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.36 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.50 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.64-2.84 (8H, m), 3.32 (1H, s), 3.97 (2H, s), 5.47 (1H, br), 8.04 (1H, s)。

【1394】

対応する出発原料を用い、実施例 497 と同様にして、実施例 498 ~ 実施例 500 の化合物を製造した。

【1395】

実施例 498

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[(4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミノ] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール

$[\alpha]_D^{27} = 12.326^\circ$ (濃度: 1.006, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.17 (3H, s), 2.41 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.56 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.71-2.95 (4H, m), 3.14-3.29 (5H, m), 4.01 (2H, s), 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.0 Hz), 8

. 05 (1H, s)。

【1396】

実施例499

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[(5-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イルメチレン) アミノ] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.18 (3H, s), 2.43 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.58 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.73-2.82 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.17 (1H, s), 3.31 (s, 4H), 4.03 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

【1397】

実施例500

(S)-1-{4-[(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン) アミノ] ピペラジン-1-イル}-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.18 (3H, s), 2.42 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.57 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.71-3.00 (4H, m), 3.17 (1H, s), 3.23-3.38 (4H, m), 4.02 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 8.7 Hz), 7.33-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s)。

【1398】

実施例501

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペラジン-1-イル]

] プロパン-2-オール製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.610 g、2.82 ミリモル) 及びピペラジン-1-イル - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミン (0.760 g、3.09 ミリモル) を用い、実施例 496 と同様の方法により、無色固体の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール-1-イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.125 g、収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15 (3H, s), 2.39 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.54 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 2.60-2.95 (8H, m), 3.25 (1H, s), 3.99 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s)。

【1399】

実施例 502

(S) - N - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミンの製造

実施例 501 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール-1-イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.125 g、2.43 ミリモル) を用い、実施例 493 と同様の方法により、白色固体の (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミン (0.715 g、収率 69%) を得た。

融点 192.1-195.3°C。

【1400】

実施例 503

(S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

実施例 497 で製造した (S) - {4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] ピペラジン - 1 - イル} カルバミン酸 tert - ブチルエステル (36.68 g) を用い、実施例 493 と同様の方法により、白色粉末結晶の (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (19.51 g、収率 58%) を得た。

光学純度 > 99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = 9.84^\circ$ (濃度: 1.016, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.35 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.52 - 2.92 (9H, m), 3.89 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.27 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.35 (1H, s), 7.53 (1H, s)。

【1401】

実施例 504

(S) - N - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - トリフルオロメチルベンジリデン) アミンの製造

実施例 496 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - {4 - [(4 - トリフルオロメチルベンジリデン) アミノ] ピペラジン - 1 - イル} プロパン - 2 - オール (847 mg、0.85 ミリモル) 及び DMF (4 ml) の混合物に氷冷下にて水素化ナトリウム (69 mg、1.73 ミリモル) を加え、同温度下にて 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出する結晶を濾取した。これをメタノールにより洗浄後、アセトン/水から再結晶することにより、微黄色粉末結晶の (S) - N - [4 - (2

ーメチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミン(248mg、収率69%)を得た。

融点 201-202.3℃(分解)

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = -64.64^\circ$ (濃度: 1.018, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.55-2.79 (3H, m), 2.80-3.20 (7H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.48-7.67 (5H, m)。

【1402】

対応する出発原料を用い、実施例504と同様の方法により、実施例505～実施例507の化合物を製造した。

【1403】

実施例505

(S)-N-[4-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン)アミン

融点 188.4-191.2℃

光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = -58.30^\circ$ (濃度: 1.024, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.55-2.77 (3H, m), 2.82-3.18 (7H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.2 Hz)。

【1404】

実施例506

(S)-N-[4-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2

, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (5-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イルメチレン) アミン

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{27} = -81.05^\circ$ ($c = 0.992$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.59-2.77 (3H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 3.05-3.26 (4H, m), 3.96 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.41-7.57 (3H, m), 7.82 (1H, s)。

【1405】

実施例 507

(S)-N-(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アミン

光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = -84.48^\circ$ (濃度: 1.018, CHCl_3)

融点 211.5-213.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.63 (3H, s), 2.57-2.76 (3H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.00-3.24 (4H, m), 3.94 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 4.32 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 6.67 (1H, s), 7.30-7.43 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.53 (s, 1H)。

【1406】

実施例 508

(S)-N-(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アミンの製造 (実施例 507 の化合

物の別途合成法)

実施例 503 で製造した (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.20 g、0.523 ミリモル) 及び 5 - クロロベンゾフラン - 2 - カルボアルデヒド (0.113 g、0.628 ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 4/1) により精製した。微黄色粉末結晶の (S) - N - (5 - クロロベンゾフラン - 2 - イルメチレン) - N - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] アミン (0.137 g、収率 59%) 得た。

【1407】

実施例 509

(S) - N - [1 - (4 - クロロフェニル) エチリデン] - N - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] アミンの製造

実施例 503 で製造した (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (200 mg、0.52 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 2 ml 及び塩化メチレン (4 ml) の混合物を室温下にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリエチルアミン (4 ml、28.7 ミリモル) を加え、中和した。中和液に 4 - クロロアセトフェノン (97 mg、0.63 ミリモル) をエタノール 4 ml に溶解した溶液を加え、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン/アセトン = 3/1) により精製した。微黄色粉末結晶の (S) - N - [1 - (4

ークロロフェニル) エチリデン] -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] アミン (39 mg、収率18%) を得た。

融点 164.6-166.5℃。

【1408】

対応する出発原料を用い、実施例509と同様にして、実施例510～実施例513の化合物を製造した。

【1409】

実施例510

(S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- [1- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチリデン] アミン

融点 167.9-169.4℃。

【1410】

実施例511

(S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- [1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) エチリデン] アミン

融点 177.8-180.1℃。

【1411】

実施例512

(S) -N-シクロヘキシリデン-N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] アミン

融点 178.6-179.3℃。

【1412】

実施例513

N- (2-ベンジリデンヘプチリデン) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)

ピペラジン-1-イル] アミン

融点 166.6-169.6℃。

【1413】

実施例 514

(S)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミンの製造

実施例 504 で製造した (S)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミン (100 mg、0.23 ミリモル) 及び THF (4 ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (13 mg、0.34 ミリモル) を加え、室温下にて 30 分撹拌した。反応液にメタノール 1 ml を加え、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミン (32 mg、収率 31%) を得た。

融点 131.3-135.5℃。

【1414】

実施例 515

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イルアミン・二塩酸塩の製造

実施例 503 で製造した (S)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.78 ミリモル)、濃塩酸 2 ml 及びメタノール (4 ml) の混合物を 50℃にて 30 分撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣をメタノール/エーテ

ルから再結晶し、黄色粉末結晶の (S) - 4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イルアミン二塩酸塩 (265 mg、収率 91%) を得た。

融点 176℃ (分解)。

【1415】

実施例 516

3 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] - 5 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.21 g、14.98 ミリモル) と 3 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 5 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (2.37 g、7.49 ミリモル) のエタノール (25 ml) 懸濁液に炭酸水素ナトリウム (1.32 g、15.73 ミリモル) を加え、8 時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、微黄色アモルファスの 3 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] - 5 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (3.27 g、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

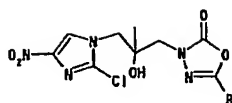
1.53 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.49 (2H, s), 7.42-7.66 (2H, m), 7.86-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.98 (1H, br)。

【1416】

対応する出発原料を用い、実施例 516 と同様にして、次表に示す実施例 517 ~ 実施例 523 の化合物を製造した。

【1417】

【表 6】



実施例	R		¹ H NMR δ	収率 (%)
517		CDCl ₃	1.59(3H, s), 3.78(1H, d, J=8.5Hz), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.29(1H, d, J=15.1Hz), 4.57(1H, d, J=15.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.1Hz), 7.79(2H, d, J=8.1Hz), 8.06(1H, s), 9.17(1H, br).	70
518		CDCl ₃	1.61(3H, s), 3.79 (1H, d, J=8.5Hz), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.27(1H, d, J=15.0Hz), 4.56(1H, d, J=15.0Hz), 7.33-7.63 (7H, m), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 9.02(1H, br).	82
519		CDCl ₃	1.62(3H, s), 3.75(1H, d, J=8.5Hz), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 4.27(1H, d, J=15.0Hz), 4.54(1H, d, J=15.0Hz), 7.34(2H, dd, J=1.8Hz, 8.6Hz), 7.63(2H, dd, J=1.8Hz, 8.6Hz), 8.03(1H, s), 9.05(1H, br).	57
520		DMSO-d ₆	1.51(3H, s), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.79(1H, d, J=8.8Hz), 4.48(2H, s), 7.24-7.41(2H, m), 7.84-7.96(2H, m), 8.52(1H, s).	64
521		CDCl ₃	1.56(3H, s), 2.41-2.53(2H, m), 2.81-3.00(2H, m), 3.56(1H, d, J=8.5Hz), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 4.22(1H, d, J=15.0Hz), 4.42(1H, d, J=15.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, br), 7.97(1H, s).	92
522		DMSO-d ₆	1.53(3H, s), 3.63(1H, d, J=8.8Hz), 3.77(1H, d, J=8.8Hz), 4.43(1H, d, J=15.0Hz), 4.51(1H, d, J=15.0Hz), 6.58(1H, d, J=15.9Hz), 7.43-7.55(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, s).	89
523		CDCl ₃	1.56(3H, s), 3.72(2H, s), 4.25(1H, d, J=15.1Hz), 4.44(1H, d, J=15.1Hz), 4.59(2H, s), 6.85(2H, dd, J=2.3Hz, 6.8Hz), 7.29(2H, dd, J=2.3Hz, 6.8Hz), 7.98(1H, s), 8.49 (1H, br).	98

【1418】

実施例 524

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例 516 で製造した 3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (3.27 g、7.05 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (70 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (0.37 g、9.17 ミリモル) を加え、3 時間加熱還

流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝4／1）により精製し、アセトニトリル及びエタノールで再結晶し、白色固体の3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン（1.43g、収率48%）を得た。

融点 190-191℃。

【1419】

対応する出発原料を用い、実施例524と同様にして、実施例525～実施例531の化合物を製造した。

【1420】

実施例525

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 230-231℃。

【1421】

実施例526

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（ビフェニル-4-イル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 248-249℃。

【1422】

実施例527

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-クロロフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 221-222℃。

【1423】

実施例 528

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 188-191℃。

【1424】

実施例 529

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-[2-(4-クロロフェニル)ビニル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 249-252℃。

【1425】

実施例 530

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 139-140℃。

【1426】

実施例 531

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-クロロフェノキシメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 64-66℃。

【1427】

実施例 532

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-フェニル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (170mg、1.15ミリモル)、3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-フェニル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (310mg、0.9ミリモル)、炭酸水素ナトリウム (120mg、1.43mmol) 及びエタノール (2ml) の混合物を2.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン (10ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55mg、1.38ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌後、1.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、淡茶粉末の3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-5-フェニル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (127mg、収率32%) を得た。

融点 225-227℃。

【1428】

実施例533

5-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

4-メチルベンゼンスルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (3.98g、18.9ミリモル)、5-(4-クロロベンジル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (5.5g、26.11ミリモル)、炭酸カリウム (3.4g、24.6ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (3.4g、22.68ミリモル)、DMF (40ml) の混合物を室温下にて21時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、黄色オイルを5.47g得た。

【1429】

この黄色オイルのうちの 2.3 g (11.02 ミリモル)、2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (2.26 g、14.3 ミリモル)、酢酸ナトリウム (1.81 g、22.07 ミリモル) 及びエタノール (22 ml) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより抽出し、飽和重曹水により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=3/1) により精製し、白色固体の 5-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4] オキサジアゾール-2-オン (240 mg、9%) を得た。

融点 151-153℃。

【1430】

実施例 534

5-(4-ブロモフェニル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4] オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例 41 で製造したメタンスルホン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (1.02 g、3.67 ミリモル)、5-(4-ブロモフェニル)-3H-[1,3,4] オキサジアゾール-2-オン (680 mg、2.82 ミリモル)、炭酸カリウム (580 mg、4.2 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (890 mg、5.94 ミリモル) 及び DMF (15 ml) の混合物を 100℃ にて 3 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、水で 3 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色粉末の 5-(4-ブロモフェニル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4] オキサジアゾール-2-オン (17.4 mg、収率 2%) を得た。

融点 231-233℃。

【1431】

実施例 535

5-(4-ブロモフェニル)-3-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例 40 で製造したメタンスルホン酸 6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (3.28 g、12.46 ミリモル) 及び 5-(4-ブロモフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (1.5 g、6.22 ミリモル) を用い、実施例 534 の方法により、淡茶粉末の 5-(4-ブロモフェニル)-3-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (312 mg、収率 12%) を得た。

融点 264℃ (分解)。

【1432】

対応する出発原料を用い、実施例 535 と同様にして、実施例 536 の化合物を製造した。

【1433】

実施例 536

3-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 204-207℃。

【1434】

実施例 537

3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]-5-(ピリジン-4-イル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

5- (ピリジン-4-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (150 mg、0.92ミリモル)、水素化ナトリウム (41 mg、1.03ミリモル) 及びDMF (1.5 ml) の混合物を室温下にて1時間撹拌した。反応液に、実施例42で製造したメタンスルホン酸2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル (200 mg、0.69ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (140 mg、0.93ミリモル) の順に加え、50-60℃にて6時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、水で3回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=25/1) により精製し、白色粉末の3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (ピリジン-4-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (137 mg、収率56%) を得た。

融点 147-149℃。

【1435】

対応する出発原料を用い、実施例537と同様にして、実施例538の化合物を製造した。

【1436】

実施例538

3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (ピラジン-2-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

融点 209-212℃。

【1437】

実施例539

(R) -3- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (0.68 g、2.76ミリモル) 及び実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (0.50 g、2.30ミリモル) の DMF (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (0.38 g、2.76ミリモル) を加え、室温で 16 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=4/1) により精製し、白色アモルファスの (R)-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (1.06 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.53 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.49 (2H, s), 7.42-7.66 (2H, m), 7.86-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.98 (1H, br)。

【1438】

実施例 540

(R)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例 539 で製造した (R)-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (0.87 g、1.88ミリモル) の 1,4-ジオキサン (18 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (98 mg、2.44ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。減圧濃縮し、氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、アセトニトリル/イソプロ

パノールから再結晶し、白色粉末結晶の (R) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3 H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン (0.32 g、収率 40%) を得た。

光学純度 98.2% ee

$[\alpha]_D^{26} = -12.43^\circ$ (濃度: 0.668, CHCl₃)

融点 146 - 148°C。

【1439】

実施例 541

3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オンの製造

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール (503 mg、3.41 ミリモル)、3 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (700 mg、3.41 ミリモル) のエタノール (7 ml) 懸濁液に酢酸ナトリウム (336 mg、4.1 ミリモル) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 30/1) により精製し、微黄色粉末の 3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (616 mg、収率 51%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

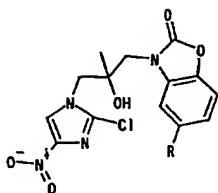
1.31 (3H, s), 3.04 (1H, s), 3.87 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.13 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.5 Hz), 7.08 - 7.31 (4H, m), 8.04 (1H, s)。

【1440】

対応する出発原料を用い、実施例 541 と同様にして、次表に示す実施例 542 及び実施例 543 の化合物を製造した。

【1441】

【表7】



実施例	R	¹ H NMR δ		収率 (%)
542	Cl	CDCl ₃	1.32(3H, s), 3.14(1H, s), 3.87(1H, d, J=14.7Hz), 3.95(1H, d, J=14.7Hz), 4.11(1H, d, J=14.4Hz), 4.25(1H, d, J=14.4Hz), 7.10-7.23(3H, m), 8.03(1H, s).	35
543	F	CDCl ₃	1.11(3H, s), 2.66(1H, s), 3.86(1H, d, J=14.5Hz), 3.94(1H, d, J=14.5Hz), 4.16(1H, d, J=14.3Hz), 4.24(1H, d, J=14.3Hz), 6.89-7.00(1H, m), 7.29(1H, dd, J=2.7Hz, 8.8Hz), 7.37(1H, dd, J=4.4Hz, 8.8Hz), 8.01(1H, s).	33

【1442】

実施例 544

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

実施例 541 で製造した 3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (615mg、1.74ミリモル)、水素化ナトリウム (76.6mg、1.91ミリモル)、1,4-ジオキサン (15ml) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) により精製し、白色粉末の 3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (209mg、収率 38%) を得た。

融点 222.7-224.3℃。

【1443】

対応する出発原料を用い、実施例 544 と同様にして、実施例 545 及び実施

例 546 の化合物を製造した。

【1444】

実施例 545

5-クロロ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 207.6-207.9℃。

【1445】

実施例 546

5-フルオロ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 246.2-246.8℃。

【1446】

実施例 547

5-ブロモ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (3.22 g、21.8ミリモル)、5-ブロモ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (6.2 g、21.8ミリモル)、酢酸ナトリウム (1.97 g、24ミリモル)、エタノール (50 ml) の混合物を8時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン60 mlに溶解し、水素化ナトリウム (528 mg、13.21ミリモル) を加え、70-80℃にて17時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタ

ノール=30/1) により精製し、白色粉末の5-ブromo-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.82 g、収率37%) を得た。

融点 243-245.5℃。

【1447】

実施例 548

5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-3-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オンの製造
2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.3 g、8.78ミリモル)、5-フェニル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (2.47 g、8.78ミリモル)、酢酸ナトリウム (792 mg、9.66ミリモル) 及びエタノール (30 ml) の混合物を10時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製し、白色粉末の5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-3-(2-ヒドロキシ-5-ビフェニリル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン (1.82 g、収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.55 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.46 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.36-7.57 (6H, m), 8.52 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

【1448】

実施例 549

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキ

サゾール-2-イルメチル)-5-フェニル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

実施例 548 で製造した 5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-3-(2-ヒドロキシ-5-ビフェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン (1.23 g、2.88 ミリモル)、水素化ナトリウム (127 mg、3.16 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を 100℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出した。有機相を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、次いで減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、黄茶色粉末結晶の 3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-5-フェニル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (172 mg、収率 15%) を得た。

融点 254-254.6℃。

【1449】

実施例 550

3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) エチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

2-ベンゾオキサゾリノン (240 mg、1.8 ミリモル)、水素化ナトリウム (67 mg、1.95 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温下にて 30 分攪拌した。反応液に実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル (500 mg、1.7 ミリモル) を加え、50-60℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水中に注いだ。析出晶を濾取し、エタノールから再結晶することにより、淡茶粉末の 3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) エチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (320 mg、収率 56%) を得た。

融点 193-195℃。

【1450】

実施例551

3-[5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-[3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(3.8g、16.3ミリモル)を用い、実施例541の方法により、白色粉末の3-[5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(3.5g、68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (3H, s), 1.49-1.70 (2H, m), 1.88-2.07 (2H, m), 2.68 (1H, s), 3.81-3.93 (2H, m), 4.00 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.09-7.26 (3H, m), 8.00 (1H, s)。

【1451】

実施例552

3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-[4-(2-メチル-2-オキシラニル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(1.2g、4.86ミリモル)を用い、実施例541の方法により、白色粉末の3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン(1.2g、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (3H, s), 1.38-1.58 (4H, m), 1.67-1.86 (2H, m), 2.15 (1H, s), 3.87 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.98 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.08-7.26 (3H, m), 8.01 (1H, s)。

【1452】

実施例 553

3-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

実施例 551 で製造した 3-[5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.5 g、9.2 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微黄色粉末の 3-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (2.4 g、収率 76%) を得た。

融点 180-181℃。

【1453】

実施例 554

3-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

実施例 552 で製造した 3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.2 g、3 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微黄色粉末の 3-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (780 mg、収率 72%) を得た。

融点 155-158℃。

【1454】

実施例 555

1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1.41 g、6.46 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末結晶の 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1.23 g、収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

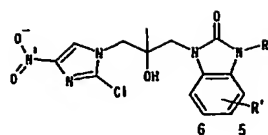
1.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 4.79 (1H, s), 7.00-7.21 (4H, m), 8.09 (1H, s)。

【1455】

対応する出発原料を用い、実施例 555 と同様にして、次表に示す実施例 556 ~ 実施例 565 の化合物を製造した。

【1456】

【表 8】



実施例	R	R'	¹ H NMR δ	収率 (%)
556		H	1.23(3H, s), 1.51(9H, s), 1.75-1.89(2H, m), 2.17(2H, s), 2.20-2.41(2H, m), 2.75-2.91(2H, m), 3.90(1H, d, J=14.2Hz), 4.16(1H, d, J=14.2Hz), 4.25-4.50(3H, m), 7.00-7.23(4H, m), 8.09(1H, s).	78
557	Me	6-Cl	1.24(3H, s), 3.45(3H, s), 3.94(2H, s), 4.06(1H, d, J=14.4Hz), 4.18(1H, d, J=14.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.9Hz), 7.16(1H, dd, J=1.9 Hz, 8.4 Hz), 8.08(1H, s)	69
558	Me	6-CF ₃	1.26(3H, s), 3.51(3H, s), 3.95(1H, d, J=8.5Hz), 4.03 (1H, d, J=8.5Hz), 4.14(1H, d, J=14.3Hz), 4.21(1H, d, J=14.3Hz), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s).	61
559	Me	5-Cl	1.23(3H, s), 3.47(3H, s), 3.91(1H, d, J=14.8Hz), 3.99 (1H, d, J=14.8Hz), 4.05(1H, d, J=14.0Hz), 4.17(1H, d, J=14.0Hz), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.9Hz), 7.14(1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 8.07(1H, s).	56
560	Me	6-F	1.24(3H, s), 3.46(3H, s), 3.90(1H, d, J=14.8Hz), 3.97 (1H, d, J=14.8Hz), 4.06(1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 6.79-7.00(3H, m), 8.08(1H, s).	63
561	Et	6-Cl	1.21(3H, s), 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 3.84-4.20(6H, m), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.8Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 8.08(1H, s).	77
562	isopropyl	6-Cl	1.24(3H, s), 1.55(6H, d, J=7.0Hz), 3.93(2H, s), 4.06 (1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 4.55-4.75 (1H, m), 7.05(1H, s), 7.18(2H, s), 8.09(1H, s).	69
563	Me	6-NMe ₂	1.23(3H, s), 2.96(6H, s), 3.42(3H, s), 3.89(1H, d, J=14.8Hz), 3.99(1H, d, J=14.8 Hz), 4.05(1H, d, J=14.3 Hz), 4.16(1H, d, J=14.3Hz), 6.39(1H, d, J=2.2Hz), 6.60(1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 8.10(1H, s).	粗製
564	n-hexyl	6-Cl	0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.16-1.39(9H, m), 1.64 - 1.82 (2H, m), 3.80-3.93(4H, m), 4.05(1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 8.08 (1H, s).	55
565	Me	6-CO ₂ Et	1.25 (3H, s), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 3.50 (3H, s), 3.93-4.11 (3H, m), 4.20 (1H, d, J=14.3Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.75 (1H, d, J=1.5Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 8.07 (1H, s).	48

【1457】

実施例 566

1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,

1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

実施例 555 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1.23 g、3.37 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (563 mg、収率 51%) を得た。

融点 203.2-204.4 °C。

【1458】

対応する出発原料を用い、実施例 566 と同様にして、実施例 567 ~ 実施例 576 の化合物を製造した。

【1459】

実施例 567

1-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 218-219.1 °C。

【1460】

実施例 568

5-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 261.9-265.4 °C (分解)。

【1461】

実施例 569

1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-1, 3-

ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 232.4-234.7℃。

【1462】

実施例 570

6-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 261.3-263.3℃。

【1463】

実施例 571

5-フルオロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 244.2-249.8℃(分解)。

【1464】

実施例 572

5-クロロ-1-エチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 240.9-245.6℃。

【1465】

実施例 573

5-クロロ-1-イソプロピル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 240.5-244.8℃。

【1466】

実施例 574

5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジ

ヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 264.6-268.3℃ (分解)。

【1467】

実施例 575

5-クロロ-1-(n-ヘキシル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 168.1-169.3℃。

【1468】

実施例 576

5-エトキシカルボニル-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 265.8-266.7℃。

【1469】

実施例 577

1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) -3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (758mg、2.7ミリモル) を用い、実施例 200 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (70mg、収率 13%) を得た。

融点 234.5-234.7℃。

【1470】

対応する出発原料を用い、実施例 577 と同様にして、実施例 578 の化合物

を製造した。

【1471】

実施例 578

1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 254.1-254.7℃。

【1472】

実施例 579

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-(3-ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

実施例 567で製造した1-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(371mg、0.74ミリモル)、トリフルオロ酢酸1ml及び塩化メチレン(10ml)の混合物を室温下にて2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、塩基性とし、析出晶を濾取した。析出晶を繰り返し水洗することにより、微黄色粉末結晶の1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(255mg、収率86%)を得た。

融点 192.3-198.8℃(分解)。

【1473】

実施例 580

4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

実施例 579で製造した1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイ

ミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -3-(ピペリジン-4-イル) -1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (90 mg、0.23ミリモル) 及び塩化メチレン (5 ml) の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン (75 mg、0.74ミリモル)、クロロギ酸ベンジル (126 mg、0.74ミリモル) の順に加え、室温下にて3時間撹拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=1/1) により精製し、白色粉末結晶の4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (25 mg、収率21%) を得た。

融点 181.7-184.6℃。

【1474】

実施例 581

1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] イミダゾリジン-2-オンの製造

1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン (680 mg、2.76ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末結晶の1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] イミダゾリジン-2-オン (580 mg、収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

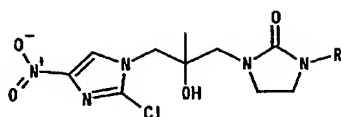
1.18 (3H, s), 3.17-3.54 (6H, m), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m), 8.13 (1H, s)。

【1475】

対応する出発原料を用い、実施例 581 と同様にして、次表に示す実施例 582 ~ 実施例 587 の化合物を製造した。

【1476】

【表9】



実施例	R (solvent)	¹ H NMR δ	収率 (%)
582	 CDCl ₃	1.19(3H, s), 3.16-3.52(6H, m), 4.06(2H, s), 4.33(2H, s), 6.93-7.09(2H, m), 7.18-7.30(2H, m), 8.13(1H, s).	43
583	 CDCl ₃	1.19(3H, s), 3.16-3.55(6H, m), 4.05(2H, s), 4.31(2H, s), 7.14 (2H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.46(2H, dd, J=2.0Hz, 8.6 Hz), 8.13 (1H, s).	64
584	 DMSO-d ₆	1.03(3H, s), 3.02-3.27(4H, m), 3.39-3.55(2H, m), 3.73(3H, s), 4.03(2H, s), 4.29(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 8.48(1H, s).	69
585	 DMSO-d ₆	1.04(3H, s), 3.05-3.25(4H, m), 3.36-3.48(2H, m), 4.03(2H, s), 4.22(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.3Hz), 7.41(2H, d, J=8.3Hz), 8.48(1H, s).	60
586	 CDCl ₃	1.16(3H, s), 1.59-1.84(4H, m), 2.00-2.18(2H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.09-3.50(8H, m), 3.61-3.80(1H, m), 4.00(1H, d, J=14.3Hz), 4.09(1H, d, J=14.3Hz), 7.18-7.36(5H, m), 8.12 (1H, s).	粗製
587	 DMSO-d ₆	1.03(3H, s), 3.05-3.23(4H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77(3H, s), 4.02(2H, s), 4.20(2H, s), 6.47(1H, dd, J=2.2Hz, 8.3Hz), 6.56(1H, d, J=2.2Hz), 7.06(1H, d, J=8.3Hz), 8.48 (1H, s).	58

【1477】

実施例 588

1-ベンジル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンの製造

実施例 581 で製造した 1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]イミダゾリジン-2-オン (580 mg、1.47 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-ベンジル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (395 mg、収率 75%) を得た。

融点 180.2-180.9℃。

【1478】

対応する出発原料を用い、実施例 588 と同様にして、実施例 589 ～実施例 594 の化合物を製造した。

【1479】

実施例 589

1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

融点 182.5 - 183.3℃。

【1480】

実施例 590

1 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

融点 205.7 - 208.1℃。

【1481】

実施例 591

1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

融点 158.6 - 160.5℃。

【1482】

実施例 592

1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

融点 208.7 - 209.8℃。

【1483】

実施例 593

1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ -

2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 41-1. 72 (7H, m), 1. 97-2. 10 (2H, m), 2. 88-2. 95 (2H, m), 3. 08-3. 30 (4H, m), 3. 43-3. 70 (4H, m), 3. 81 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3. 91 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 4. 51 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 7. 13-7. 31 (5H, m), 7. 47 (1H, s)。

【1484】

実施例 594

1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン

融点 175-175. 4℃。

【1485】

実施例 595

1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン (300mg、1. 29ミリモル) を用い、実施例 200 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン (59mg、収率 26%) を得た。

融点 194. 8-197. 4℃。

【1486】

実施例 596

1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オンの製造

実施例 594 で製造した 1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-(2-メ

チルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン (100 mg、0.24 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 2 ml 及び塩化メチレン (2 ml) の混合物を室温下にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をジエチルエーテル処理することにより得られる結晶を濾取し、白色粉末結晶の 1-(2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン (50 mg、収率 78%) を得た。

融点 224.8-229.1°C (分解)。

【1487】

実施例 597

3-(2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) オキサゾリジン-2-オンの製造

3-(2-メチルー 2-オキシラニルメチル) オキサゾリジン-2-オン (2.87 g、18.23 ミリモル)、2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.7 g、18.23 ミリモル)、酢酸ナトリウム (1.64 g、20.05 ミリモル) 及びエタノール (30 ml) の混合物を 10 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサン 50 ml に溶解し、水素化ナトリウム (610 mg、15.25 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末の 3-(2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) オキサゾリジン-2-オン (1.54 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1. 59 (3 H, s), 3. 46-3. 71 (4 H, m), 4. 11-4. 30 (4 H, m), 8. 15 (1 H, s)。

【1488】

実施例 598

5-アジドメチル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オンの製造
2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (350 mg、2. 37 ミリモル)、5-アジドメチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) オキサゾリジン-2-オン (500 mg、2. 37 ミリモル)、酢酸ナトリウム (214 mg、2. 61 ミリモル) 及びエタノール (5 ml) の混合物を 70℃ にて 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製し、微黄色オイルの 5-アジドメチル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オン (640 mg、収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1. 23 (3 H, s), 3. 17-3. 35 (2 H, m), 3. 43-3. 61 (2 H, m), 3. 67-3. 84 (2 H, m), 4. 01-4. 16 (2 H, m), 4. 68-4. 81 (1 H, m), 8. 04 (1 H, s)。

【1489】

実施例 599

5-アジドメチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) オキサゾリジン-2-オンの製造

実施例 598 で製造した 5-アジドメチル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オン (1 g、2. 78 ミリモル) を 1, 4-ジオキサン 10 ml

に溶解し、水素化ナトリウム (130 mg、3.25 ミリモル) を加え、80℃ にて4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、淡茶色粉末結晶の5-アジドメチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) オキサゾリジン-2-オン (46 mg、収率5%) を得た。

MS 323 (M⁺)

実施例 600

1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ [d] [1,3] オキサジン-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ [d] [1,3] オキサジン-2-オン (5.13 g、23.04 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、微黄色油状物の1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ [d] [1,3] オキサジン-2-オン (1.54 g、収率36%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.23 (3H, s), 3.96 (1H, br), 4.04-4.20 (4H, m), 5.28 (2H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.30-7.43 (1H, m), 8.07 (1H, s)。

【1490】

実施例 601

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ [d] [1,3] オキサジン-2-オンの製造

実施例 600 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.54 g、4.20 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微褐色固体の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (0.58 g、収率 42%) を得た。

融点 230-231°C。

【1491】

実施例 602

1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3,3-ジフルオロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オンの製造

3,3-ジフルオロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (1.14 g、4.76 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末の 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3,3-ジフルオロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

(968 mg、収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

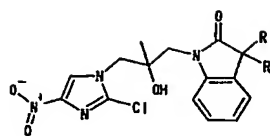
1.09 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.87 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.13 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.21 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 5.39 (1H, s), 7.20-7.26 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m)。

【1492】

対応する出発原料を用い、実施例 602 と同様にして、次表に示す実施例 603 ~ 実施例 604 の化合物を製造した。

【1493】

【表 10】



実施例	R	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$
603	Me	1.21(3H, s), 1.38(6H, s), 3.77(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.87(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.05(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.15(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.02-7.31(3H, m), 8.07(1H, s).
604	H	1.24(3H, s), 3.64(2H, s), 3.79(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.89(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.09(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.19(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25-7.35(2H, m), 8.07(1H, s).

【1494】

実施例 605

3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの製造

実施例 602 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3, 3-ジフルオロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (903 mg、2.34 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末の 3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (77 mg、収率 9%) を得た。

融点 202-206℃。

【1495】

対応する出発原料を用い、実施例 605 と同様にして、実施例 606 の化合物を製造した。

【1496】

実施例 606

3, 3-ジメチル-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.25 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 7.04-7.17 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.44 (1H, s)。

【1497】

実施例 607

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール

の製造
1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール (1.04 g、5.59ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、微黄色油状物の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール (1.15 g、収率 69%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

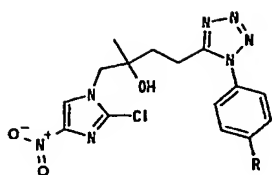
1.29 (3H, s), 1.56 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.04-2.22 (2H, m), 2.91-3.11 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.24 (1H, br), 4.34 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s)。

【1498】

対応する出発原料を用い、実施例 607 と同様にして、次表に示す実施例 608 及び実施例 609 の化合物を製造した。

【1499】

【表 11】



実施例	R	¹ HNMR (CDCl ₃) δ	収率(%)
608	H	1.26(3H, s), 2.02-2.08(2H, m), 2.96-3.17(2H, m), 3.80(1H, s), 4.04(2H, s), 7.42-7.46(2H, m), 7.60-7.62(3H, m), 8.03(1H, s).	60
609	Cl	1.26(3H, s), 2.08-2.12(2H, m), 2.96-3.15(2H, m), 3.85(1H, s), 4.07(s, 2H), 7.40-7.44(2H, m), 7.56-7.61(2H, m), 8.04(1H, s).	66

【1500】

実施例 610

2-[2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 607 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール (1.15 g、3.49 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微黄色粉末結晶の 2-[2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (68 mg、収率 7%) を得た。

融点 135-137℃。

【1501】

対応する出発原料を用い、実施例 610 と同様にして、実施例 611 及び実施例 612 の化合物を製造した。

【1502】

実施例 611

2-メチル-6-ニトロ-2-[2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 158-159℃。

【1503】

実施例 612

2- {2- [1- (4-クロロフェニル) -1H-テトラゾール-5-イル] エチル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 198-200℃。

【1504】

実施例 613

3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオンの製造

実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル (280 mg、0.96 ミリモル) 及び 5- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (320 mg、1.17 ミリモル) を用い、実施例 537 の方法により、微黄色粉末の 3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (260 mg、収率 58%) を得た。融点 257-258.5℃。

【1505】

実施例 614

1- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピロリジン-2, 5-ジオンの製造

1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピロリジン-2, 5-ジオン (1.96 g、11 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末結晶の 1- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピロリジン-2, 5-ジオン (589 mg、収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

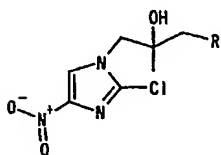
0.96 (3H, s), 2.68 (4H, s), 3.48 (2H, s), 4.02 (2H, s), 5.19 (1H, s), 8.34 (1H, s)。

【1506】

対応する出発原料を用い、実施例 614 と同様にして、次表に示す実施例 615 及び実施例 616 の化合物を製造した。

【1507】

【表 12】



実施例	R	¹ H NMR δ (CDCl ₃)	収率 (%)
615		1.21(3H, s), 3.48(1H, s), 3.79(1H, d, J=14.6Hz), 3.90(1H, d, J=14.6Hz), 4.01(1H, d, J=14.9Hz), 4.16(1H, d, J=14.9Hz), 7.75-7.93(4H, m), 8.06(1H, s).	71
616		1.21(3H, s), 4.09(1H, d, J=14.4Hz), 4.18(1H, d, J=14.4Hz), 4.05(1H, d, J=14.3Hz), 4.15(1H, d, J=14.3Hz), 4.42(1H, d, J=14.0Hz), 4.49(1H, d, J=14.0Hz), 7.60-7.74(2H, m), 7.81-8.12 (2H, m).	55

【1508】

実施例 617

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピロリジン-2,5-ジオンの製造

実施例 614 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピロリジン-2,5-ジオン (589 mg、1.86 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピロリジン-2,5-ジオン (232 mg、収率 34%) を得た。

融点 202.5-203.4℃。

【1509】

対応する出発原料を用い、実施例 617 と同様にして、実施例 618 及び実施例 619 の化合物を製造した。

【1510】

実施例 618

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン

融点 264.6-268.3℃。

【1511】

実施例 619

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ[d]ベンゾイソチアゾール-3-オン

融点 243-245℃(分解)。

【1512】

実施例 620

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール

3-(2-メチル-2-オキシラニル)ピリジン(7.4g、54.75ミリモル)を用い、実施例541の方法により、白色粉末の1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール(3.3g、収率24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.65 (3H, s), 4.19 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.82 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.50-8.53 (1H, m), 8.68 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)。

【1513】

実施例 621

2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例620で製造した1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール(3.3g、11.

7 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、淡茶色粉末結晶の 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (1.8 g、収率 63%) を得た。

融点 212-214℃。

【1514】

実施例 622

2-メチル-6-ニトロ-2-(1-オキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 621 で製造した 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (800 mg、3.3 ミリモル) 及び塩化メチレン (25 ml) の混合物に、氷冷下にて m-クロロ過安息香酸 (1 g、4.06 ミリモル) を加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧濾過し、濾液を 20% 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮することにより、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-(1-オキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (330 mg、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.42 (1H, s)。

【1515】

実施例 623

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-オンの製造

1-(2-メチルオキシラニルメチル) ピペリジン-4-オン (2.2 g、13 ミリモル) を用い、実施例 597 の方法により、微黄色粉末の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-オン (50 mg、収率 1%) を得た。

融点 124-126℃。

【1516】

実施例 624

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オンの製造

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (1.6 g、4.9ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、微黄色粉末の 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (1 g、収率 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.18 (3H, s), 2.45 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.57 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 2.72-2.98 (2H, m), 3.19-3.44 (3H, m), 3.55 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.64 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s)。

【1517】

対応する出発原料を用い、実施例 624 と同様にして、実施例 625 の化合物を製造した。

【1518】

実施例 625

1-tert-ブチル-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.41 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 2.51 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 2.65-2.88 (

3 H, m), 2.93-3.09 (1 H, m), 3.12-3.28 (2 H, m), 3.99 (1 H, d, J=14.3 Hz), 4.08 (1 H, d, J=14.3 Hz), 8.05 (1 H, s)。

【1519】

実施例 626

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オンの製造

実施例 624 で製造した 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (1 g、2.1 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微黄色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (206 mg、収率 22%) を得た。

融点 88-93℃。

【1520】

対応する出発原料を用い、実施例 626 と同様にして、実施例 627 の化合物を製造した。

【1521】

実施例 627

1-tert-ブチル-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-2-オン

融点 193-194℃。

【1522】

実施例 628

1-tert-ブチル-4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]ピペラジン-2-オンの製造

実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル (290 mg、1 ミリモル)、塩酸 1-tert-ブチルピペラジン-2-オン (200 mg、1.28 ミリモル)、トリエチルアミン (242 mg、2.39 ミリモル)、ヨウ化カリウム (250 mg、1.5 ミリモル) 及び DMF (3 ml) の混合物を 70℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末の 1-tert-ブチル-4- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] ピペラジン-2-オン (27 mg、収率 8%) を得た。

融点 153-154℃。

【1523】

対応する出発原料を用い、実施例 628 と同様にして、実施例 629 の化合物を製造した。

【1524】

実施例 629

4- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -1-フェニルピペラジン-2-オン

融点 199-202 (分解)。

【1525】

実施例 630

1-tert-ブチル-4- [3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピル] ピペラジン-2-オンの製造

実施例 39 で製造したメタンスルホン酸 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピルエステル (300 mg、0.98 ミリモル) を用い、実施例 628 の方法により、白色

粉末の 1-tert-ブチル-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジン-2-オン (150 mg、収率 42%) を得た。

融点 147-149°C (分解)。

【1526】

実施例 631

1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール の製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-ベンズイミダゾール (350 mg、1.86 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末結晶の 1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (135 mg、収率 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.99 (3H, s), 4.06 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.23-4.45 (3H, m), 5.44 (1H, s), 7.14-7.32 (2H, m), 7.57-7.77 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

【1527】

対応する出発原料を用い、実施例 631 と同様にして、実施例 632 の化合物を製造した。

【1528】

実施例 632

1-(イミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.19 (3H, s), 3.86-4.05 (3H, m), 4.13 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 6.87 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

【1529】

実施例 633

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾールの製造

実施例 631 で製造した 1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (135 mg、0.4 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール (72 mg、収率 60%) を得た。

融点 250.3-251.9℃ (分解)。

【1530】

対応する出発原料を用い、実施例 633 と同様にして、実施例 634 の化合物を製造した。

【1531】

実施例 634

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾール

融点 245.5-247.8℃。

【1532】

実施例 635

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (100 mg、0.46 ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (122 mg、0.92 ミリモル) 及び DMF (1 ml) の混合物を 80℃ にて 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食

塩水により洗浄し、硫酸マグネシムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製し、橙色オイルの（S）-1-（2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル）-3-（3,4-ジヒドロ-2*H*-キノリン-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール（134mg、収率83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

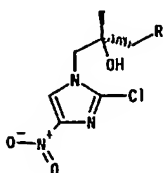
1.24 (3H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 6.66-6.72 (2H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

【1533】

対応する出発原料を用い、実施例635と同様にして、次表に示す実施例636～実施例638の化合物を製造した。

【1534】

【表13】



実施例	R	$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)	収率 (%)
636		1.18(3H, s), 2.51(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 2.66(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 2.82-2.98(4H, m), 3.76(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 3.88(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.03(2H, s), 7.00(1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.06-7.20 (3H, m), 8.01(1H, s).	87
637		1.20(3H, s), 2.55(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 2.71(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 3.81(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 3.91(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.05(4H, s), 7.10-7.23(4H, m), 8.00(1H, s).	93
638		1.11(3H, s), 1.67-1.78(4H, m), 2.37(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.51(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.57-2.82(4H, m), 3.69(1H, s), 3.95(4H, s), 3.99(2H, s), 8.06(1H, s).	100

【1535】

実施例639

(S)-1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの製造

実施例 635 で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (134 mg、0.38 ミリモル) を用い、実施例 393 の方法により、白色粉末の (S)-1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (64 mg、54%) を得た。

融点 168-172℃。

【1536】

対応する出発原料を用い、実施例 639 と同様にして、実施例 640 ~ 実施例 642 の化合物を製造した。

【1537】

実施例 640

S)-2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

融点 153-155.3℃。

【1538】

実施例 641

(S)-2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.68 (3H, s), 3.01 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.24 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.92 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 4.08 (4H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.13-7.21 (4H, m), 7.50 (1H, s)。

【1539】

実施例 642

(S)-8-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン

融点 166.5-168.2℃。

【1540】

実施例 643

(2S)-メチル-6-ニトロ-2-[(2S)-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (645 mg、2.97 mmol)、(S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン (930 mg、3.56 mmol) 及び DMF (15 ml) の混合物を 80℃ にて 8 時間撹拌した。この反応液に氷冷下にて水素化ナトリウム (154 mg、3.86 mmol) を加え、同温度下にて 1 時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) により精製し、塩化メチレン/イソプロピルエーテルから再結晶し、白色粉末の (2S)-メチル-6-ニトロ-2-[(2S)-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (505 mg、収率 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.42-1.52 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.61-1.79 (2H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.06 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.20 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.72-3.79 (2H,

m), 3.92 (1H, dd, $J=9.2\text{ Hz}$, 3.7 Hz), 4.58 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.80-6.88 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.42 (1H, s)。

【1541】

実施例 644

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (8.39 g、56.88ミリモル)、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (15.38 g、56.88ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (5.13 g、62.57ミリモル) の1-プロパノール (100 ml) 中の混合物を10時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=5/1) により精製し、赤黄色オイルの4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.25 g、収率27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.14 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.69-1.90 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.66 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 2.75-2.98 (5H, m), 3.30-3.59 (4H, m), 3.96 (2H, s), 8.06 (1H, s)。

【1542】

実施例 645

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 644 で製造した 4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.25 g、14.96 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.07 g、収率 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.47 (9H, s), 1.59 (3H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 2.63-2.90 (5H, m), 3.06 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.25-3.50 (4H, m), 3.91 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=9.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s)。

【1543】

実施例 646

4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル
塩酸塩の製造

実施例 645 で製造した 4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (250 mg、0.655 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (10 ml) の混合物を室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン (0.27 ml, 1.96 ミリモル) を加え、更にクロロギ酸ベンジル (0.19 ml, 1.31 ミリモル) を加え、室温下にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、微黄色オイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルに溶解し、飽和塩酸/酢酸エチル溶液を加えることにより得られる結晶を濾取し、白色粉末結晶の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-

ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジ
ン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩 (246 mg、収率 83%) を得た。
。

融点 115-117℃。

【1544】

実施例 647

2-[4-(4-ビフェニルメチル) ホモピペラジン-1-イルメチル]-2-
メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール
の製造

実施例 645 で製造した 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイ
ミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ホモピペラジン-1-カ
ルボン酸 tert-ブチルエステル (346 mg、0.91 ミリモル) 及びトリ
フルオロ酢酸 (10 ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下
にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン (0.2
7 ml、1.96 ミリモル) を加えた。減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 1
0 ml に溶解した。この溶液に、4-フェニルベンズアルデヒド (496 mg、
2.72 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (171 mg、2.7
2 ミリモル)、酢酸 (0.17 ml、2.72 ミリモル) の順に加え、室温下にて
終夜撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレン
により抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧
下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢
酸エチル=5/1) により精製し、無色粉末の 2-[4-(4-ビフェニルメ
チル) ホモピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-
ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (251 mg、収率 62%) を得
た。

融点 138-142.2℃。

【1545】

実施例 648

1'-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ

【イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン】の製造

2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール (1.0 g、6.3ミリモル)、1-オキサー-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.0 g、9.5ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (612 mg、7.5ミリモル) をエタノール (7 ml) 中にて10時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え激しく攪拌した。反応液を塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶化して白色粉末の1'-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (586 mg、収率29%) を得た。

融点 230-232℃。

【1546】

実施例 649

4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (3.1 g、21.0ミリモル)、1-オキサー-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (4.4 g、21.0ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (1.94 g、23.1ミリモル) をエタノール (20 ml) 中にて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製して黄色油状物質の4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.4 g、収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.45-1.71 (5H, m), 1.46 (9H, s), 3.03-3.14 (2H, m), 3.90-4.03 (2H, m), 4.02 (2H, s), 7.

91 (1H, s)。

【1547】

実施例650

4- {2- [4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.29g、8.76ミリモル)、4- {2- (1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-イル) -2-オキソエチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.97g、8.76ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (809mg、9.64ミリモル) をエタノール (10ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製して黄色油状物質の4- {2- [4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] -2-オキソエチル} ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.58g、収率61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, s), 1.53-1.71 (4H, m), 2.44 (4H, br), 2.96-3.04 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 3.90-3.96 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.32-4.37 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

【1548】

6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタンを用い、実施例650と同様にして、実施例651の化合物を製造した。

【1549】

実施例651

4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-オール

淡桃色粉末、収率 54%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.60-1.66 (2H, m), 1.82-1.93 (3H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.07 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s)。

【1550】

実施例 652

1'-tert-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] の製造 (実施例 648 の化合物の別途合成法)

実施例 649 で製造した 4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (26.7 g、74.0 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (200 ml) に溶解した。この溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (3.6 g、88.8 ミリモル) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水、塩化メチレンを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、メタノールで洗浄後、減圧乾燥して一次晶として 16.4 g を得た。更に先の濾液を塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過して得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣にメタノールを加え結晶化を行なって二次晶として 2.7 g を得た。一次晶及び二次晶を合わせて、白色粉末の 1'-tert-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (19.1 g、収率 79%) を得た。

融点 230-232℃。

【1551】

実施例 653

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b]

オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 650 で製造した 4- {2- [4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル} ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (2.58 g、5.3 ミリモル) をジオキサン (30 ml) に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム (254 mg、6.36 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水、酢酸エチルを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥し、白色粉末の 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (996 mg、収率 42%) を得た。

融点 211.0-213.0℃。

【1552】

対応する出発原料を用い、実施例 653 と同様にして、実施例 654 の化合物を製造した。

【1553】

実施例 654

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-1'- (4-トリフルオロメチルフェニル)-スピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]

白色粉末、収率 79%

MS; 368 (M⁺)

融点 249.2-250.1℃。

【1554】

実施例 655

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]・トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例 652 で製造した 1'-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-

ピペリジン] (42 g、0.13 モル) を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (60 ml) を滴下して加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、メタノールを加え、結晶化した。これを濾取してメタノール、酢酸エチルで洗浄して減圧乾燥し、淡茶色粉末の 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]・トリフルオロ酢酸塩 (43.6 g、収率 99%) を得た。

MS 224 (M⁺)

融点 196-198°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.06-2.32 (4H, m), 3.12-3.35 (4H, m), 4.24 (2H, s), 8.21 (1H, s), 8.88 (2H, bs)。

【1555】

実施例 656

1'-アセチル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (85.5 mg、0.25 ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (74 μl) 及びアセチルクロリド (20 μl) を加え、1 時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール、水を加え激しく撹拌した。析出物を濾取して水、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'-アセチル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (37.8 mg、収率 56%) を得た。

MS: 266 (M⁺)

融点 232.0-234.0°C。

【1556】

実施例 657

1'-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2, 3-ジヒドロ-6-

ニトロースピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロースピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (300 mg、0.89 ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.4 ml、2.66 ミリモル) 及び (α , α , α -トリフルオロ-p-トリル) 酢酸クロリド (2.7 ml、1.33 ミリモル) を加え、1 時間室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロースピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (143 mg、収率 39%) を得た。

MS: 410 (M^+)

融点 185.0-187.0°C。

【1557】

実施例 658

1'-(3, 4-ジクロロフェノキシアセチル)-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロースピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロースピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (300 mg、0.89 ミリモル)、(3, 4-ジクロロフェニル) 酢酸 (294 mg、1.24 ミリモル) 及び WSCD (255 mg、1.24 ミリモル) を DMF (5 ml) 中室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に水、ジエチルエーテルを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、白色粉末の 1'-(3, 4-ジクロロフェノキシアセチル)-2, 3-ジ

ヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-
-ピペリジン] (96 mg、収率 25%) を得た。

融点 218.0-220.0℃。

【1558】

実施例 659

2, 3-ジヒドロ-1'-メチル-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b]
] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩をフリー化して得られる 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (250 mg、1.12 ミリモル) をメタノール (5 ml) に懸濁した。この懸濁液に、37%ホルムアルデヒド溶液 (0.25 ml、3.35 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (210 mg、3.35 ミリモル) 及び酢酸 (0.19 ml、3.35 ミリモル) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶し、白色粉末の 2, 3-ジヒドロ-1'-メチル-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (160 mg、収率 60%) を得た。

MS: 238 (M⁺)

融点 237.0-239.0℃ (分解)。

【1559】

実施例 660

1'-ベンゼンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (197 mg、0.88 ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチルア

ミン (0.36 ml、2.64 ミリモル) 及びベンゼンスルホニルクロリド (0.28 ml、2.10 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、水を加え激しく撹拌した。析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'-ベンゼンスルホニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (210 mg、収率 66%) を得た。

MS: 364 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1.99-2.18 (4H, m), 2.49-2.63 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 4.10 (2H, s), 7.65-7.81 (5H, m), 8.21 (1H, s)。

【1560】

対応する出発原料を用い、実施例 660 と同様にして、実施例 661 の化合物を製造した。

【1561】

実施例 661

1'-メタンズルホニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1.98-2.22 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.04-3.13 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 4.16 (2H, s), 8.17 (1H, s)。

【1562】

実施例 662

1'-ベンジルオキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (250 mg、0.74 ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチルア

ミン (0.40 ml、2.96 ミリモル) 及びクロロギ酸ベンジル (0.32 ml、2.22 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'-ベンジルオキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (224 mg、収率 84%) を得た。
融点 175.0-177.0℃。

【1563】

実施例 663

1'- (4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) -2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] の製造

実施例 655 で製造した 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (33 g、97.6 ミリモル) を DMF (200 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (20 ml、0.15 モル) を加えて撹拌した。そこへ 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール (25.8 g、0.15 モル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (23.7 g、0.15 モル) を DMF (100 ml) に溶解し、3 時間室温で撹拌した混合物を加え、70℃で 2 時間撹拌した。反応液を減圧留去して、残渣に水を加え、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) により分離精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'- (4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) -2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (37.2 g、収率 90%) を得た。

融点 189-190℃。

【1564】

対応する出発原料を用い、実施例 663 と同様にして、実施例 664 及び実施

例 665 の化合物を製造した。

【1565】

実施例 664

1' - [(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシカルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1. 75-1.95 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 3.25-3.48 (2H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.13-7.30 (2H, m), 7.33-7.55 (2H, m), 8.18 (1H, s)。

【1566】

実施例 665

1' - (4-ホルミルアミノベンジルオキシカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.85-2.10 (4H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.03 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

【1567】

実施例 667

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボン酸フェニルアミドの製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.30 ミリモル) を DMF 5 ml に懸濁し、トリエチルアミン (43 μl 、0.31 ミリモル) 及びフェニルイソシアネート (34 μl 、0.31 ミ

リモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水を加え撹拌して、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により分離精製し、酢酸エチルより再結晶を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸フェニルアミド(90mg、収率88%)を得た。

MS; 343 (M⁺)

融点 229-232℃(分解)。

【1568】

4-イソシアン酸ピリジン又はイソシアン酸ベンジルを用い、実施例667と同様にして、実施例668及び実施例669の化合物を製造した。

【1569】

実施例668

2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸4-ピリジンアミド

融点 217-219℃。

【1570】

実施例669

2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸ベンジルアミド

融点 244-247℃(分解)。

【1571】

実施例670

4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

トリホスゲン(22.7mg、0.77ミリモル)をトルエン10mlに溶解し氷冷した。この溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(425mg、2.28ミリモル)及びジイソプロピルエチルアミン(0.4m

1、2、28ミリモル)を加え、1時間攪拌した後、続いて実施例655で製造した2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩(700mg、2.07ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、更に1時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/アセトン=10/1)により精製した後、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶化して、白色粉末の4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(342mg、収率38%)を得た。

融点 260.0-265.0℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.47 (9H, s), 1.90-2.02 (2H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 3.23-3.47 (10H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.96 (2H, s), 7.54 (1H, s)。

【1572】

ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル又は1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジンを用い、実施例670と同様にして、実施例671~実施例672の化合物を製造した。

【1573】

実施例671

4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

融点 221-223℃。

【1574】

実施例672

1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサ

ゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン

融点 226-230℃ (分解)。

【1575】

実施例 673

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 4-(ジメチルアミノ) フェニルアミドの製造

実施例 655で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (200 mg、0.59ミリモル) を DMF (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.1 ml、0.72ミリモル) を加え攪拌した。そこへ N, N-ジメチル-p-フェニレンジアミン (132 mg、0.98ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (82.7 mg、1.02ミリモル) を DMF (5 ml) に溶解し 3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、攪拌して、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸 4-(ジメチルアミノ) フェニルアミド (181 mg、収率 79%) を得た。

MS 386 (M⁺)

融点 244-247℃ (分解)。

【1576】

4-トリフルオロメチルベンジルアミンまたは 4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用い、実施例 673 と同様にして、実施例 674 及び実施例 675 の化合物を製造した。

【1577】

実施例 674

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルアミド

融点 215-217℃。

【1578】

実施例 675

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミド

融点 223-225℃。

【1579】

実施例 676

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボチオ酸 4-クロロフェニルアミドの製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (200 mg、0.59 ミリモル) を DMF (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.24 ml、1.77 ミリモル) 及びイソチオシアン酸 4-クロロフェニル (200 mg、1.18 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に水を加え撹拌して、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-チオカルボン酸 4-クロロフェニルアミド (222 mg、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

2.02-2.19 (4H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.40-4.54 (2H, m), 7.30-7.37 (4H,

m), 8.18 (1H, s), 9.48 (1H, s)。

【1580】

実施例 677

4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルカルボニル]アミノ安息香酸の製造

4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルカルボニル]アミノ安息香酸 tert-ブチルエステル (150mg、0.68ミリモル) を塩化メチレン (1ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5ml) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール-酢酸エチルを加えて結晶化を行い、白色粉末の 4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルカルボニル]アミノ安息香酸 (59mg、収率 45%) を得た。

融点 >300℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.92-2.12 (4H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.17 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.54 (1H, s)。

【1581】

実施例 678

2-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル]ベンゾチアゾールの製造

実施例 655 で製造した 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (84mg、0.25ミリモル) を DMF (3ml) に懸濁し、トリエチルアミン (76 μ l、0.55ミリモル) 及び 2-クロロベンゾチアゾール (40 μ l、0.30ミリモル) を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液を減圧留去して、残渣に

水を加え、析出物を濾取した。これを塩化メチレン-メタノールで結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の2-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル]ベンゾチアゾール(55mg、収率2%)を得た。

MS; 357 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.05-2.23 (4H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.18 (2H, s), 7.05-7.12 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.18 (1H, s)。

【1582】

5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾールを用い、実施例678と同様にして、実施例679の化合物を製造した。

【1583】

実施例679

5-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル]-1-フェニル-1H-テトラゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

2.05-2.09 (4H, m), 3.24-3.40 (4H, m), 4.14 (2H, s), 7.59-7.72 (5H, m), 8.15 (1H, s)。

【1584】

実施例680

4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例655で製造した2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩(700mg、2.07ミリモル)をDMF20mlに懸濁し、4-(クロロアセチル

) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (599 mg、2.28 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml、4.57 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (310 mg、2.07 ミリモル) を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル、水を加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (688 mg、収率74%) を得た。

融点 >300℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.41 (9H, s), 1.95-2.01 (4H, m), 2.43-2.64 (4H, m), 3.21 (2H, s), 3.26-3.42 (6H, m), 3.50-3.52 (2H, m), 4.12 (2H, s), 8.14 (1H, s)。

【1585】

2-クロロ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセタミド又は3-(3-クロロプロピル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンを用い、実施例680と同様にして、実施例681及び実施例682の化合物を製造した。

【1586】

実施例681

(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル酢酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミド

融点 273-275℃ (分解)。

【1587】

実施例682

3-[3-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル]プロピル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 190-192℃。

【1588】

実施例 683

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例 655 で製造した 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩 (200 mg、0.59 ミリモル) を DMF 5 ml に懸濁し、4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (150 mg、0.60 ミリモル)、トリエチルアミン (0.25 ml、1.79 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (108 mg、0.72 ミリモル) を加え、50℃で5時間撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル、水を加え激しく撹拌した。析出物を濾取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (80 mg、収率 31%) を得た。

融点 214-215℃。

【1589】

実施例 684

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 653 で製造した 4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.67 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 1 ml ずつ加えた。反応液を室温で5分撹拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 15 ml に溶解した。そこへ 4-トリフルオロメ

チルベンジルアルコール (293 mg、1.67ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (270 mg、1.67ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し 3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、微桃色粉末の 4-[2-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル (324 mg、収率 88%) を得た。

MS 553 (M+H) +

融点 139.0-141.0℃。

【1590】

対応する出発原料を用い、実施例 684 と同様にして、実施例 685 の化合物を製造した。

【1591】

実施例 685

4-[2-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル

融点 137-139℃。

【1592】

実施例 683 で製造した 4-[2-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イルエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 684 と同様にして、実施例 686 ~ 実施例 689 の化合物を製造した。

【1593】

実施例 686

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン)]-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-クロロベンジルエステル

融点 178-179℃。

【1594】

実施例 687

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン)]-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

融点 174-175℃。

【1595】

実施例 688

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン)]-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

融点 176-177℃。

【1596】

実施例 689

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン)]-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-ビフェニルメチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.90-2.05 (2H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 2.40-2.80 (12H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.31-7.62 (10H, m)。

【1597】

実施例 680 で製造した 4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、実施例 68

4と同様にして、実施例690の化合物を製造した。

【1598】

実施例690

4-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルアセチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-(トリフルオロメチル)ベンジルエステル

融点 137-139℃。

【1599】

実施例691

1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]エタノンの製造

実施例653で製造した4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、0.67ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを1mlずつ加えた。室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール10mlに溶解し、氷冷下4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(0.23ml、1.67ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(105mg、1.67ミリモル)及び酢酸0.1mlを加え、室温まで昇温し、終夜攪拌した。次いでこれに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え攪拌した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=50/1)により分離精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]エタノン(226m

g、収率 6 7 %) を得た。

MS : 5 0 8 (M⁺)

融点 1 4 5 - 1 4 7 °C。

【1 6 0 0】

対応する出発原料を用い、実施例 6 9 1 と同様にして、実施例 6 9 2 の化合物を製造した。

【1 6 0 1】

実施例 6 9 2

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロ - スピロ [イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - [(4 - フェニルベンジル) ピペラジン - 1 - イル] エタノン

融点 1 8 7 - 1 8 8 °C。

【1 6 0 2】

実施例 6 8 0 で製造した 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロ - スピロ [イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを用い、実施例 6 9 1 と同様にして、実施例 6 9 3 及び実施例 6 9 4 の化合物を製造した。

【1 6 0 3】

実施例 6 9 3

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロ - スピロ [イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルアセチル) - 4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン

融点 1 9 5 - 1 9 7 °C (分解)。

【1 6 0 4】

実施例 6 9 4

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロ - スピロ [イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルアセチル) - 4 - (4 - フェニルベンジル) ピペラジン

融点 2 2 6 - 2 2 7 °C (分解)。

【1605】

実施例695

4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミドの製造

実施例653で製造した4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、0.67ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを1mlずつ加えた。室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF10mlに溶解した。そこへ4-アミノベンゾトリフルオリド(0.17ml、1.33ミリモル)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(220mg、1.33ミリモル)をDMF5mlに溶解し3時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)フェニルアミド(213mg、収率59%)を得た。

融点 153.0-155.0℃。

【1606】

実施例696

2-{4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-イル}-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセト

アミドの製造

実施例 653 で製造した 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.67 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン及びトリエチルアミンを 1 ml ずつ加えた。室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 10 ml に溶解し、2-ブロモ-N- (4-トリフルオロメチルフェニル) アセタミド (207 mg、0.73 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.28 ml、2.0 ミリモル) を加え、100℃で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の 2- {4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (275 mg、収率 75%) 得た。

MS 552 (M+1) +

融点 133.0-135.0℃。

【1607】

実施例 697

2- [4- (ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル] -1- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) エタノンの製造

実施例 653 で製造した 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

(227 mg、0.50 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン及びトリエチルアミンを 1 ml ずつ加えた。室温にて 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml、1.52 ミリモル) 及び 2-クロロベンゾオキサゾール (86 μ l、0.76 ミリモル) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン-酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、淡黄色粉末の 2-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)エタノン (99 mg、42%) を得た。

MS 467 (M⁺)

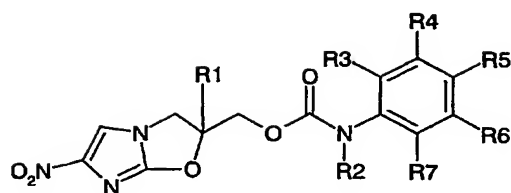
融点 260.0-263.0℃ (分解)。

【1608】

適当な出発原料を用い、上記実施例 1-697 と同様の方法により製造した化合物を下記表 14-65 に示す。

【1609】

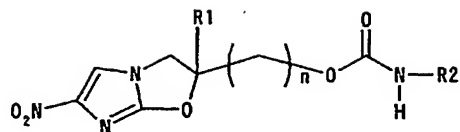
【表 14】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	mp(°C)
698	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	193-195
699	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	195-197.5
700	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	189-190
701	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	182-183
702	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	185-186
703	-CH ₃	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	177.5 - 179
704	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	194-196
705	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	145-147
706	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	190.5-192
707	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-Cl	163-164
708	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	177-180
709	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	182-183.5
710	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	179-182
711	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	142 - 144
712	-CH ₃	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	197 - 199
713	-CH ₃	-H	-H	-H	-CONH ₂	-H	-H	234 - 235 dec
714	-CH ₃	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	151 - 152
715	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₃	-H	-H	196 - 199
716	-CH ₃	-H	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	218 - 220 dec
717	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	112 - 114
718	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	132 - 134
719	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-Br	-H	-H	132 - 133
720	-CH ₃	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	198.5 - 200
721	-CH ₃	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	163.5 - 164.8
722	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	129 - 130
723	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	138 - 140
724	-CH ₃	-H	-H	-H	Morpholino-	-H	-H	223-225
725	-CH ₃	-H	-H	-H	Morpholino-	-H	-H	134-135
726	-CH ₃	-H	-H	-H	C ₆ H ₁₃ NHCO-	-H	-H	197-198

【1610】

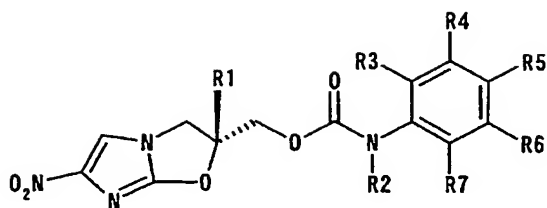
【表 15】



実施例	n	R1	R2	mp(°C) or ¹ H NMR
727	1	-H	-CH ₂ Ph	143.5-145
728	1	-H	-cyclo-C ₆ H ₁₁	187-188.5
729	1	-CH ₃	-CH ₂ Ph	141 - 142
730	1	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ Ph	124 - 127
731	1	-CH ₃	-cyclo-C ₆ H ₁₁	176 - 178
732	1	-CH ₃	-4-PYRIDYL	151 - 153 (dec)
733	1	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	163 - 165
734	1	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	142 - 143
735	1	-CH ₃	-C ₆ H ₁₃	129 - 130
736	1	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	94 - 96
737	1	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl	DMSO-d ₆ , 1.59(3H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.57(2H, t, J=6.0Hz), 4.07(2H, dd, J=11.1Hz, 27.6Hz), 4.27(2H, dd, J=7.6Hz, 9.9Hz), 6.47-6.59(1H, m), 8.13(1H, s)
	1	-H	-C ₈ H ₁₇	DMSO-d ₆ , 0.85(3H, t, J=6.9Hz), 1.00- 1.45(12H, m), 2.90-2.98(2H, m), 4.06(1H, dd, J=6.8Hz, 10.8Hz), 4.25-4.46(3H, m), 5.48-5.66(1H, m), 7.28(1H, t, J=5.6Hz), 8.13(1H, s)
738				
739	2	-H	C ₈ H ₁₇ -	86-88
740	2	-CH ₃	Ph-	131-133
741	2	-CH ₃	PhCH ₂ -	127-127.5
742	2	-CH ₃	PhCH ₂ CH ₂ -	124-125

【1611】

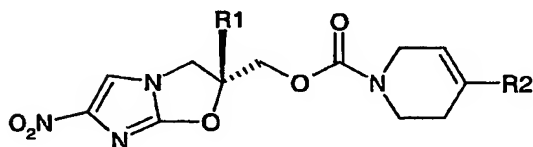
【表 16】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	mp(°C)
743	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	103 - 104
744	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	-H	-Cl	-H	-H	168 - 169
745	-CH ₃	-C ₆ H ₁₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	98 - 100
746	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-Br	-H	-H	147 - 150
747	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	140 - 141
748	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	111 - 113
749	-CH ₃	-C ₄ H ₉	-H	-H	-Cl	-H	-H	114 - 116
750	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-H	-H	-Cl	-H	-H	87 - 89
751	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H	-H	-Cl	-H	-H	161 - 165
752	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ -	-H	-H	-Cl	-H	-H	175 - 178

【1612】

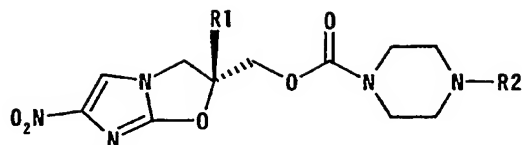
【表 17】



実施例	R1	R2	mp(°C)
753	-CH ₃	4-CF ₃ OPh-	165 - 166
754	-CH ₃	4-CH ₃ OPh-	155 - 157
755	-CH ₃	4-ClPh-	157 - 158
756	-CH ₃	3-CF ₃ Ph-	100 - 101
757	-CH ₃	4-BrPh-	168 - 170
758	-CH ₃	4-FPh-	151 - 154

【1613】

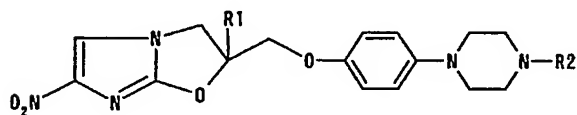
【表 18】



実施例	R1	R2	mp(°C)
759	-CH ₃	4-CF ₃ Ph-	151 - 153
760	-CH ₃	4-ClPh-	143 - 144
761	-CH ₃	3-ClPh-	136 - 138
762	-CH ₃	3,4-Cl ₂ Ph-	142 - 143
763	-CH ₃	4-CH ₃ OPh-	163 - 164
764	-CH ₃	3-CF ₃ Ph-	105 - 107
765	-CH ₃	4-FPh-	139 - 140
766	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	166 - 167
767	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ OCO-	186 - 188
768	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH ₂ -	205 - 206
769	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ -	133 - 134

【1614】

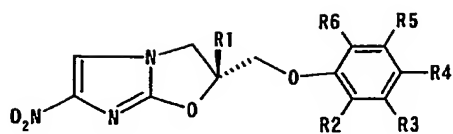
【表 19】



実施例	R1	R2	mp(°C) or ¹ H NMR
770	-CH ₃	4-ClPh-	228.8 - 232.2
771	-CH ₃	4-CF ₃ OPh-	236.2 - 237.4
772	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ -	CDCl ₃ ; 1.76(3H, s), 3.03(4H, br), 3.62-3.67(4H, m), 4.01(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.2Hz), 4.48(1H, d, J=10.2Hz), 5.15(2H, s), 6.76-6.80(2H, m), 6.85-6.89(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s)
773	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ -	174.2 - 175
774	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	155.5 - 156.5
775	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ OCO-	155 - 159.8

【1615】

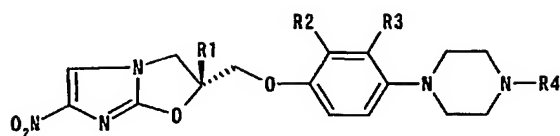
【表 20】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
776	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	151 - 153.5
777	-CH ₃	-H	-H	-I	-H	-H	220 - 221
778	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	185 - 186.5
779	-CH ₃	-H	-H	Morpholino	-H	-H	233 - 240 dec
780	-CH ₃	-H	-H	Piperidino	-H	-H	217 - 218.5 dec

【1616】

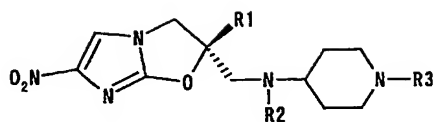
【表 21】



実施例	R1	R2	R3	R4	mp(°C) or ¹ H NMR
781	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	230 - 231.5 dec
782	-CH ₃	-H	-Cl	-CH ₃	201 - 204.5 dec
783	-CH ₃	-H	-H	4-CF ₃ Ph-	258 - 259 dec
784	-CH ₃	-H	-H	4-ClPhCH ₂ -	207 - 208.4
785	-CH ₃	-H	-H	4-ClPh-	251 - 257 dec
786	-CH ₃	-H	-H	CH ₃ CO-	206 - 207.5
787	-CH ₃	-H	-Cl	C ₂ H ₅ OCO-	168.5 - 171
788	-CH ₃	-Cl	-H	t-BuOCO-	192 - 194.5
789	-CH ₃	-Cl	-H	C ₂ H ₅ OCO-	178.5 - 180.5
790	-CH ₃	-Cl	-Cl	t-BuOCO-	233 - 233.5 dec
791	-CH ₃	-Cl	-Cl	C ₂ H ₅ OCO-	224.2 - 225.7
792	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ CH ₂ CF ₃	213 - 216
793	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ C ₄ H ₉	197.5 - 199
794	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	198 - 201
795	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₃	176 - 179
796	-CH ₃	-H	-Cl	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	153 - 155
797	-CH ₃	-Cl	-H	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	176 - 176.8
798	-CH ₃	-Cl	-Cl	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	196.5 - 197.5
799	-CH ₃	-H	-H	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	187 - 189
800	-CH ₃	-H	-H	4-CF ₃ PhCH ₂ OCO-	180.5 - 182.5
801	-CH ₃	-H	-H	4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ OCO-	185 - 187
802	-CH ₃	-H	-H	3,4-Cl ₂ PhCH ₂ OCO-	171 - 171.5
803	-CH ₃	-H	-H	4-CF ₃ OPhNHCO-	228 - 232 dec
804	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CDCl ₃ : 1.76(3H, s), 2.30(6H, s), 2.61(2H, t, J=5.8Hz), 2.99-3.04(4H, m), 3.60-3.64(4H, m), 4.03(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.1Hz), 4.18(1H, d, J=10.1Hz), 4.22(2H, t, J=5.8Hz), 4.49(1H, d, J=10.2Hz), 6.76-6.81(2H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.55(1H, s)

【1617】

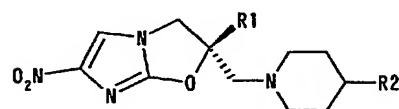
【表 2 2】



実施例	R1	R2	R3	mp(°C)
805	-CH ₃	-CH ₃	4-CF ₃ OPh-	127.2 - 129.7
806	-CH ₃	-CH ₃	4-CF ₃ Ph-	131.5 - 133.6
807	-CH ₃	-CH ₃	4-NCPH-	149 - 152
808	-CH ₃	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	84.2 - 86.8
809	-CH ₃	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ OCO-	116.2 - 116.6

【1618】

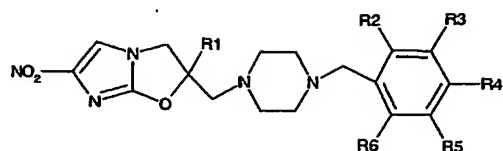
【表 2 3】



実施例	R1	R2	mp(°C) or ¹ H NMR
810	-CH ₃	-OPh	153.2 - 154.8 CDCl ₃ : 1.16-1.42(2H,m), 1.61(3H,s), 1.87-2.01(2H,m), 2.31-2.60(3H,m), 2.78-3.02(4H,m), 3.24-3.30(1H,m), 3.82(1H,d,J=8.1Hz), 3.91(1H,d,J=9.7Hz), 4.29(1H,d,J=9.7Hz), 6.54(2H,d,J=8.6Hz), 6.98-7.36(2H,d,J=8.6Hz), 7.54(1H,s)
811	-CH ₃	4-CF ₃ PhNH-	130 - 131.8
812	-CH ₃	4-CF ₃ Ph-	117.5 - 118.5
813	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH ₂ -	146.5-147.5
814	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ -	177 - 179
815	-CH ₃	4-ClPhCO-	98 - 100
816	-CH ₃	4-CF ₃ PhCO-	119.4 - 120.7
817	-CH ₃	4-CF ₃ PhO-	141 - 144
818	-CH ₃	4-ClPhO-	89 - 91.7
819	-CH ₃	3-CF ₃ PhO-	171 - 174.7
820	-CH ₃	4-NCPHO-	124 - 128
821	-CH ₃	4-FPhO-	113 - 115
822	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ O-	138 - 140
823	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ O-	115 - 116.5
824	-CH ₃	4-PhPhCH ₂ O-	79 - 81
825	-CH ₃	PhCH ₂ CH ₂ O-	80.8 - 83.9
826	-CH ₃	4-PyridylCH ₂ O-	77 - 79
827	-CH ₃	3-PyridylCH ₂ O-	101 - 102
828	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ OCO-	153 - 155
829	-CH ₃	4-ClPhNHCO-	161 - 164
830	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ NHCO-	159 - 161
831	-CH ₃	4-ClPhNH-	148.5 - 150
832	-CH ₃	4-NCPHNH-	180.2 - 181.1 dec
833	-CH ₃	4-ClPhN(CH ₃)-	188.5 - 191
834	-CH ₃	4-NCPHN(CH ₃)-	161 - 164
835	-CH ₃	4-CF ₃ PhN(CH ₃)-	178.5 - 180
836	-CH ₃	(4-ClPh) ₂ N-	

【1619】

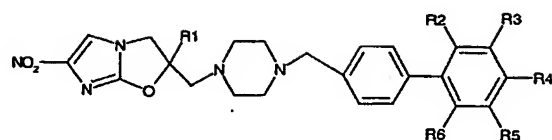
【表24】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
837	-CH ₃	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	158.5 - 160
838	-CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	115 - 117.9
839	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	126 - 129.2
840	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	164 - 166
841	-CH ₃	-H	-H	-OPh	-H	-H	157 - 158.2
842	-CH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	147 - 151.9
843	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	151 - 152.5
844	-CH ₃	-H	-H	-3-PYRIDYL	-H	-H	140 - 143.8
845	-CH ₃	-H	-Ph	-H	-H	-H	94.6 - 96.5
846	-CH ₃	-H	-H	-cyclo-C ₆ H ₁₁	-H	-H	162 - 163.9
847	-CH ₃	-Ph	-H	-H	-H	-H	146.8 - 149
848	-CH ₃	-H	-H	-CH=CHPh	-H	-H	178.5 - 181.8
849	-CH ₃	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	154 - 156.2
850	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	CDCl ₃ , 1.59(3H, s), 2.34(4H, bs), 2.50-2.59(2H, m), 2.53(1H, d, J=14.8Hz), 2.67-2.76(2H, m), 2.85(1H, d, J=14.8Hz), 3.41(1H, d, J=12.9Hz), 3.47(1H, d, J=12.9Hz), 3.87(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 7.23-7.33(5H, m), 7.53(1H, s)
851	-CH ₃	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	CDCl ₃ , 1.58(3H, s), 2.30(4H, br), 2.49-2.57(2H, m), 2.52(1H, d, J=14.9Hz), 2.65-2.73(2H, m), 2.84(1H, d, J=14.9Hz), 2.93(6H, s), 3.34(2H, d, J=3.50Hz), 3.86(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 6.67(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 7.52(1H, s)
852	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	CDCl ₃ , 1.59(3H, s), 2.31(4H, br), 2.50-2.58(2H, m), 2.53(1H, d, J=14.8Hz), 2.65-2.74(2H, m), 2.84(1H, d, J=14.8Hz), 3.35(1H, d, J=13.0Hz), 3.41(1H, d, J=13.0Hz), 3.79(3H, s), 3.88(1H, d, J=9.7Hz), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 6.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, s)
853	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ Ph	-H	-H	CDCl ₃ , 1.61(3H, s), 2.30-2.73(9H, m), 2.84(1H, d, J=14.8Hz), 3.49(2H, s), 3.87(1H, d, J=9.7Hz), 3.95(2H, s), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 7.09-7.33(9H, m), 7.52(1H, s)

【1620】

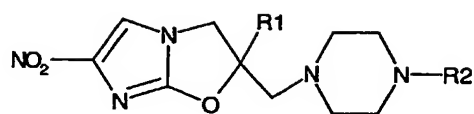
【表 25】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
854	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	176.8 - 181.3
855	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	111.8 - 114.8
856	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	183.3 - 186.6
857	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	123.5 - 125.3
858	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	CDCl ₃ ; 1.59(3H, s), 2.37(4H, bs), 2.51-2.61(2H, m), 2.54(1H, d, J=14.8Hz), 2.69-2.76(2H, m), 2.86(1H, d, J=14.8Hz), 3.44(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, d, J=13.1Hz), 3.88(1H, d, J=9.6Hz), 4.31(1H, d, J=9.6Hz), 7.29-7.36(3H, m), 7.39-7.47(2H, m), 7.51-7.60(4Hm), 7.53(1H, s)
859	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	CDCl ₃ ; 1.60(3H, s), 2.37-2.75(9H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.49(2H, s), 3.88(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(4H, s)
860	-CH ₃	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	CDCl ₃ ; 1.60(3H, s), 2.38(4H, br), 2.55(1H, d, J=14.9Hz), 2.60(2H, br), 2.71-2.76(2H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.50(2H, s), 3.89(1H, d, J=9.7Hz), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 7.27(2H, d, J=6.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.1), 7.47-7.52(2H, m), 7.53(1H, s), 7.55-7.61(2H, m)

【1621】

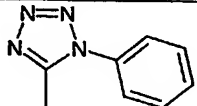
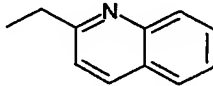
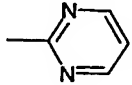
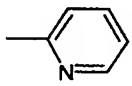
【表 26】



実施例	R1	R2	mp(°C)
861	-CH ₃		134 - 138.8
862	-CH ₃		188.6 - 190.7
863	-CH ₃		127 - 131.5
864	-CH ₃		156 - 158.6
865	-CH ₃		102.8-104.9
866	-CH ₃		129 - 133
867	-CH ₃		164.0-168.5
868	-CH ₃		221.5 - 222.3
869	-CH ₃		158 - 159.4
870	-CH ₃		105 - 107
871	-CH ₃		142 - 145.4

【1622】

【表 27】

実施例	R1	R2	mp(°C)
872	-CH ₃		196 - 199.4
873	-CH ₃		102 - 104
874	-CH ₃		215.5 - 217
875	-CH ₃		195 - 197.8

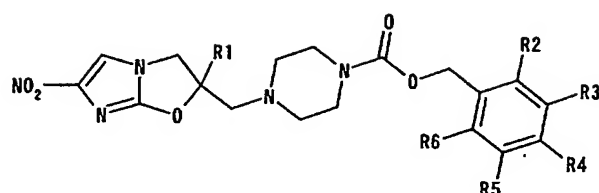
【1623】

【表 28】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
876	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	175.8 - 176.6
877	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	180.6 - 184.2
878	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	175 - 179.5
879	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	172 - 172.5
880	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	175 - 179.2
881	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	185 - 185.5
882	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	177 - 177.3
883	-CH ₃	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	171.6 - 173.6
884	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	179.5 - 180.3
885	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-CF ₃	-H	170.5 - 171.2
886	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	248 - 252
887	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	191 - 192.2
888	-CH ₃	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	206 - 207
889	-H	-H	-H	-F	-H	-H	178.5 - 179.5
890	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	211 - 211.5
891	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	183 - 183.5
892	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	CDCl ₃ : 1.64(3H, s), 2.59-2.75(2H, m), 2.62(1H, d, J=15Hz), 2.80-2.95(2H, m), 2.93(1H, d, J=15Hz), 3.00-3.25(4H, m), 3.94(1H, d, J=10Hz), 4.35(1H, d, J=10Hz), 6.86(2H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
893	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	-H	-H	198.5 - 200.5

【1624】

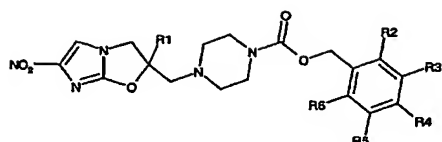
【表29】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
894	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	144.2 - 145.6
895	-CH ₃	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	153 - 156.9
896	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	114.5 - 116.6
897	-CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	132.4 - 136.3
898	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	143.5 - 145
899	-CH ₃	-H	-H	-Br	-H	-H	151 - 152
900	-CH ₃	-H	-H	-Ph	-H	-H	134 - 135.2
901	-CH ₃	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	127 - 130.5
902	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	128 - 130
903	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-H	-H	128 - 131
904	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	142 - 145.5
905	-CH ₃	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	132 - 135.3
906	-CH ₃	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	117 - 118
907	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	117 - 118
908	-CH ₃	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	106 - 108
909	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	143 - 145
910	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	127 - 130
911	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	144 - 145
912	-CH ₃	-H	-H	-OC ₄ H ₉	-H	-H	126 - 127
913	-CH ₃	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	156 - 158
914	-CH ₃	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	159 - 160
915	-CH ₃	-H	-H	-CN	-H	-H	125 - 129
916	-CH ₃	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	147 - 149
917	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	125 - 127
918	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	135 - 138
919	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	149 - 151
920	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	131 - 133
921	-CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	144 - 146
922	-CH ₃	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	112 - 115
923	-CH ₃	-H	-H	-CON(CH ₃) ₂	-H	-H	108 - 111
924	-CH ₃	-H	-H	-CONHC ₃ H ₇	-H	-H	124 - 126
925	-CH ₃	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	122 - 123
926	-CH ₃	-H	-H	-OSO ₂ CH ₃	-H	-H	100 - 104
927	-CH ₃	-H	-H	-I	-H	-H	132 - 134
928	-CH ₃	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	105 - 109
929	-CH ₃	-H	-H	-CONH ₂	-H	-H	159 - 161
930	-CH ₃	-H	-H	-F	-Cl	-H	148 - 149

【1625】

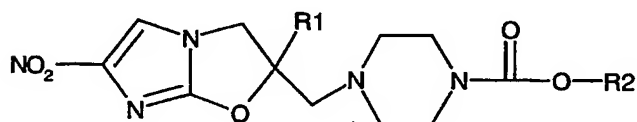
【表 30】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
931	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.38-2.70(4H, bm), 2.56(1H, d, J=14.9Hz), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.41(4H, bs), 3.92(1H, d, J=9.7Hz), 4.28(1H, d, J=9.7Hz), 5.06(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.28-7.34(2H, m), 7.53(1H, s)
932	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.45-2.75(4H, bm), 2.58(1H, d, J=14.9Hz), 2.86(1H, d, J=14.9Hz), 3.20-3.60(4H, br), 3.94(1H, d, J=9.8Hz), 4.29(1H, d, J=9.8Hz), 5.15(2H, s), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, s), 7.61(1H, d, J=8.0Hz)
933	-CH ₃	-H	-H	-OH	-H	-H	CDCl ₃ 1.59(3H, s), 2.30-2.70(4H, m), 2.56(1H, d, J=15Hz), 2.86(1H, d, J=15Hz), 3.10-3.55(4H, m), 3.91(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 5.03(2H, s), 5.30(1H, brs), 6.84(2H, d, J=8Hz), 7.24(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
934	-CH ₃	-H	-H	-NH ₂	-H	-H	CDCl ₃ 1.61(3H, s), 2.35-2.70(4H, m), 2.56(1H, d, J=15Hz), 2.85(1H, d, J=15Hz), 3.05-3.55(4H, m), 3.69(2H, brs), 3.91(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 4.98(2H, s), 6.55(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
935	-CH ₃	-H	-H	(CH ₃) ₃ C(CH ₃) ₂ Si-	-H	-H	114 - 115
936	-CH ₃	-H	-H	(CH ₃) ₃ COCONH-	-H	-H	124 - 127

【1626】

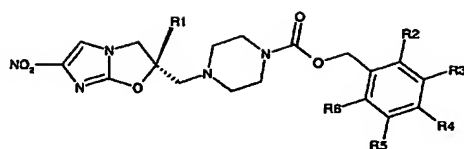
【表 31】



実施例	R1	R2	mp(°C)
937	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ Ph	143.5 - 144.6
938	-CH ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ -	118 - 119
939	-CH ₃	4-ClPhCH=CHCH ₂ -	121 - 123.3
940	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ -	121 - 122
941	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH=CHCH ₂ -	127 - 128

【1627】

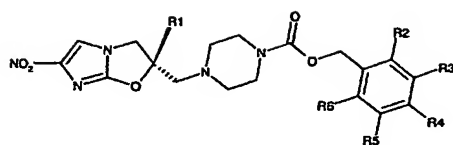
【表 3 2】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
942	-CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	83 - 85
943	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	174 - 175
944	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	187 - 188.5
945	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	163.5 - 165.5
946	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	172.5 - 174
947	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	128 - 129
948	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	97 - 98
949	-CH ₃	-H	-H	-F	-F	-H	115 - 116
950	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	101 - 103
951	-CH ₃	-H	-F	-H	-F	-H	85 - 87
952	-CH ₃	-F	-F	-F	-F	-F	143 - 144
953	-CH ₃	-F	-H	-F	-H	-F	92 - 95
954	-CH ₃	-H	-F	-H	-H	-F	144 - 146
955	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-F	169 - 170
956	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-F	178 - 182
957	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	112 - 115
958	-CH ₃	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	78 - 80
959	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	175 - 176
960	-CH ₃	-H	-H	-Br	-H	-H	166 - 167
961	-H	-H	-H	-F	-H	-H	121.5 - 122
962	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	112.9 - 116.7
963	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	105.5 - 106
964	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	97.5 - 98
965	-H	-H	-H	-H	-F	-H	93 - 94
966	-CH ₃	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	134 - 135
967	-CH ₃	-H	-H	-F	-OCH ₃	-F	71 - 74
968	-CH ₃	-H	-H	-F	-OCHF ₂	-F	84 - 86
969	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-OCHF ₂	-H	85 - 87
970	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	180 - 181
971	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	185 - 187
972	-CH ₃	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	172 - 173
973	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	-H	-H	76 - 80
974	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-OCH ₂ CF ₃	-H	139 - 140

【1 6 2 8】

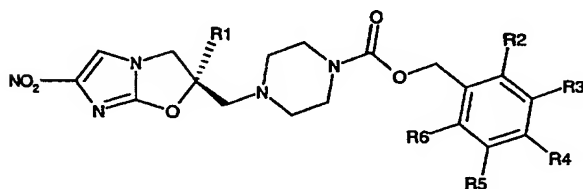
【表 3 3】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or ¹ H NMR
975	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	-Cl	-H	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.40-2.75(4H, m), 2.57(1H, d, J=15Hz), 2.87(1H, d, J=15Hz), 3.05-3.50(4H, m), 3.92(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 4.40(2H, q, J=8Hz), 5.02(2H, s), 6.40(2H, d, J=8Hz), 7.21(2H, dd, J=8,2Hz), 7.39(1H, d, J=2Hz), 7.53(1H, s)
976	-CH ₃	-H	-H	-OCHF ₂	-Cl	-H	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.40-2.70(4H, m), 2.59(1H, d, J=15Hz), 2.87(1H, d, J=15Hz), 3.10-3.55(4H, m), 3.96(1H, d, J=10Hz), 4.30(1H, d, J=10Hz), 5.13(2H, s), 6.53(1H, t, J=73Hz), 7.10-7.30(2H, m), 7.42(1H, s), 7.55(1H, s)
977	-CH ₃	-H	-H	-Br	-OCHF ₂	-F	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.40-2.65(4H, m), 2.59(1H, d, J=15Hz), 2.86(1H, d, J=15Hz), 3.00-3.50(4H, m), 3.96(1H, d, J=10Hz), 4.29(1H, d, J=10Hz), 5.14(2H, s), 6.59(1H, t, J=73Hz), 7.17(1H, m), 7.39(1H, m), 7.55(1H, s)

【1629】

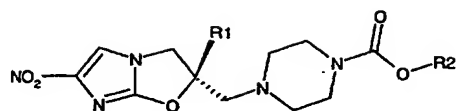
【表 3 4】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
978	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	139.8 - 141.7
979	-CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	108 - 111
980	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	185 - 186
981	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-CF ₃	-H	115 - 115.5
982	-CH ₃	-H	-H	-CF ₃	-CH ₃	-H	91 - 91.5
983	-CH ₃	-H	-H	-SCF ₃	-H	-H	136.5 - 137
984	-CH ₃	-H	-H	-F	-Cl	-H	72.5 - 73
985	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-CH ₃	178.5 - 179

【1630】

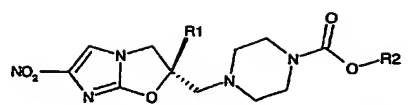
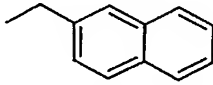
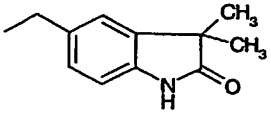
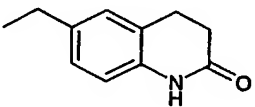
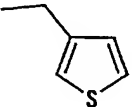
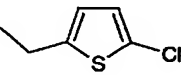
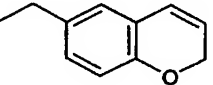
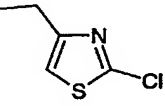
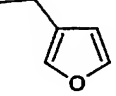
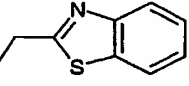
【表 3 5】



実施例	R1	R2	mp(°C)
986	-CH ₃	-CH ₂ -cyclo-C ₆ H ₁₁	101 - 103
987	-CH ₃	-cyclo-C ₆ H ₁₁	189.6 - 191.6
988	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃	123.5 - 124
989	-CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	138 - 138.5
990	-CH ₃	(E)-3,4-Cl ₂ PhCH=CHCH ₂ -	145 - 148
991	-CH ₃	(E)-4-ClPhCH=CHCH ₂ -	124 - 125
992	-CH ₃	(E)-4-CF ₃ OPhCH=CHCH ₂ -	60 - 61
993	-H	(E)-4-ClPhCH=CHCH ₂ -	113 - 114
994	-H	(E)-4-ClPhC(CH ₃)=CHCH ₂ -	109 - 110
995	-H	(Z)-4-ClPhC(CH ₃)=CHCH ₂ -	95 - 96
996	-CH ₃	(E)-4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ -	132 - 133
997	-CH ₃	(Z)-4-CF ₃ PhCH=CHCH ₂ -	138 - 140
998	-CH ₃	(E)-3-CF ₃ -4-ClPhCH=CHCH ₂ -	147 - 149
999	-CH ₃	(E)-4-FPhCH=CHCH ₂ -	155 - 156
1000	-CH ₃	(E)-4-CF ₃ PhCH=C(CH ₃)CH ₂ -	122 - 123
1001	-CH ₃	(4-CF ₃ Ph) ₂ C=CHCH ₂ -	145 - 146
1002	-CH ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ -	150 - 151
1003	-CH ₃	4-ClPh(CH ₂) ₃ -	96 - 97
1004	-CH ₃	4-ClPh(CH ₂) ₄ -	78 - 82
1005	-CH ₃	4-ClPhO(CH ₂) ₂ -	138 - 139
1006	-CH ₃	4-CF ₃ OPh(CH ₂) ₃ -	46 - 48
1007	-CH ₃	4-CF ₃ Ph(CH ₂) ₃ -	118 - 120
1008	-CH ₃	4-CF ₃ PhO(CH ₂) ₂ -	104 - 108
1009	-CH ₃	4-CF ₃ OPhN(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	102 - 104
1010	-CH ₃	(E)-4-ClPhC(CH ₃)=CHCH ₂ -	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.02-2.10(3H, m), 2.57(1H, d, J=14.9Hz), 2.40-2.73(4H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.06-3.62(4H, m), 3.93(1H, d, J=9.7Hz), 4.29(1H, d, J=9.7Hz), 4.76(2H, m), 5.87(1H, dt, J=1.3Hz, 6.7Hz), 7.23-7.37(4H, m), 7.54(1H, s)
1011	-CH ₃	(Z)-4-ClPhC(CH ₃)=CHCH ₂ -	CDCl ₃ 1.62(3H, s), 2.02-2.10(3H, m), 2.58(1H, d, J=14.9Hz), 2.35-2.72(4H, m), 2.86(1H, d, J=14.9Hz), 3.04-3.56(4H, m), 3.94(1H, d, J=9.8Hz), 4.30(1H, d, J=9.8Hz), 4.46(2H, m), 5.66(1H, dt, J=1.4Hz, 7.0Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.23-7.35(2H, m), 7.53(1H, s)

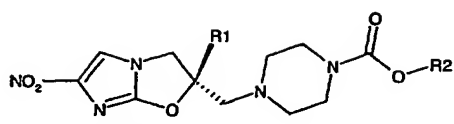
【1 6 3 1】

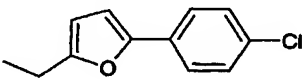
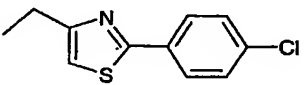
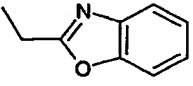
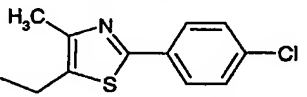
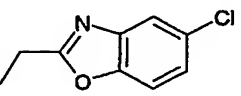
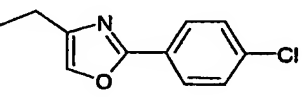
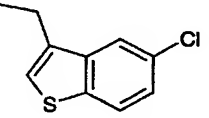
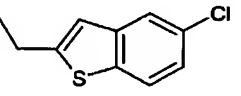
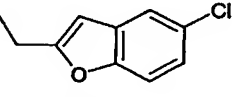
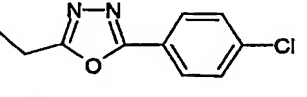
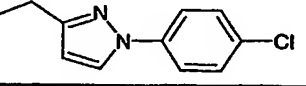
【表 36】

			
実施例	R1	R2	mp(°C)
1012	-CH ₃		80 - 85
1013	-CH ₃		120 - 140
1014	-CH ₃		189 - 190
1015	-CH ₃		196.1 - 199.1
1016	-CH ₃		137.4 - 139.2
1017	-CH ₃		71 - 76.4
1018	-CH ₃		121.1 - 122.1
1019	-CH ₃		177.1 - 178.9
1020	-CH ₃		158.5 - 160.4

【1632】

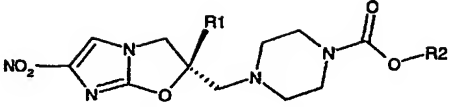
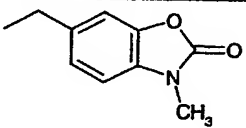
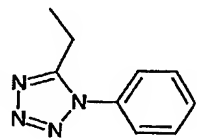
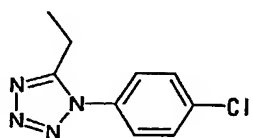
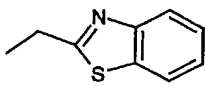
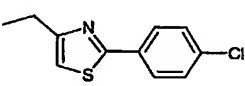
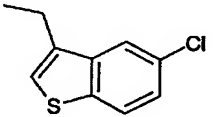
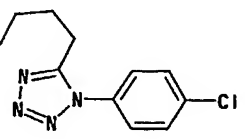
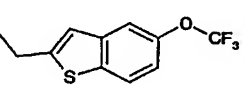
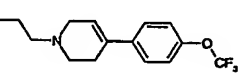
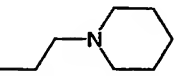
【表 3 7】



実施例	R1	R2	mp(°C)
1021	-CH ₃		193.4 - 195.9
1022	-CH ₃		203.6 - 204.9
1023	-CH ₃		89.7 - 91.8
1024	-CH ₃		185.2 - 187.5
1025	-CH ₃		93.6 - 96.5
1026	-CH ₃		215.3 - 216.4
1027	-CH ₃		180.7 - 182.3
1028	-CH ₃		170.2 - 170.6
1029	-CH ₃		134.3 - 135.7
1030	-CH ₃		83.6 - 86.3
1031	-CH ₃		191.8 - 192.9

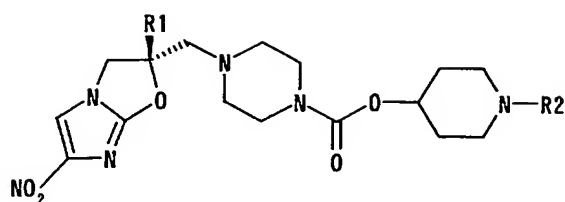
【1 6 3 3】

【表 38】

			
実施例	R1	R2	mp(°C) or ¹ H NMR
1032	-CH ₃		174.3 - 179.2
1033	-CH ₃		108.9 - 113.1
1034	-CH ₃		193.5 - 194.7
1035	-H		152 - 153.5
1036	-H		190.3 - 191.2
1037	-H		177.5 - 180.9
1038	-CH ₃		127.5 - 128.1
1039	-CH ₃		140 - 141.5
1040	-CH ₃		114 - 117
1041	-CH ₃		CDCl ₃ , 1.40-1.62(5H, m), 1.80-1.93(2H, br), 2.46-2.64(13H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.37(4H, br), 3.92(1H, d, J=9.7Hz), 4.20(2H, t, J=6.1), 7.53(1H, s)

【1634】

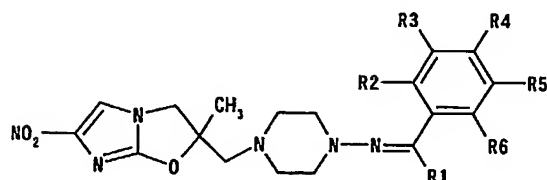
【表 3 9】



実施例	R1	R2	mp(°C)
1042	-CH ₃	4-CF ₃ OPh-	160.5 - 161.4
1043	-CH ₃	4-CF ₃ Ph-	158.6 - 160.6
1044	-CH ₃	4-CH ₃ OPh-	138.5 - 139.5
1045	-CH ₃	Ph-	163 - 163.5
1046	-CH ₃	4-FPh-	159 - 160
1047	-CH ₃	PhCH ₂ -	141.5 - 142
1048	-CH ₃	4-ClPh-	177 - 178
1049	-CH ₃	4-NPh-	158 - 159
1050	-CH ₃	4-ClPhCH ₂ -	144 - 145
1051	-CH ₃	4-CF ₃ PhCH ₂ -	95.5 - 97
1052	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCH ₂ -	143 - 143.5
1053	-CH ₃	4-CF ₃ PhCO-	160.5 - 162.4
1054	-CH ₃	4-ClPhCO-	218 - 220.3
1055	-CH ₃	4-CF ₃ OPhCO-	169.8 - 172.7

【1 6 3 5】

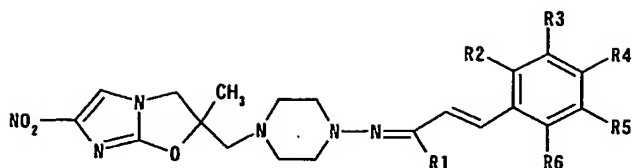
【表 4 0】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Mp(°C)
1056	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	215.3 - 217.8
1057	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	219.2 - 221.3
1058	-H	-F	-H	-Br	-H	-H	198.8 - 200.5
1059	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	199 - 199.5
1060	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	180.2 - 184.1
1061	-H	-F	-F	-F	-H	-H	188.5 - 189.2
1062	-H	-H	-F	-F	-F	-H	191.7 - 192.6
1063	-H	-F	-H	-Cl	-H	-H	202.8 - 203.3

【1 6 3 6】

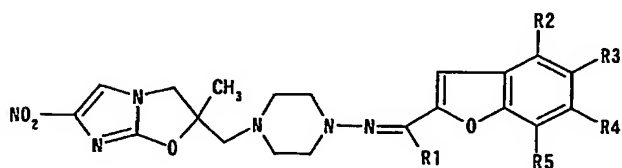
【表 4 1】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1064	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	214.2 - 214.8
1065	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	204.1 - 205.7
1066	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	127.8 - 131.8
1067	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	204.2 - 205.3
1068	-H	-H	-H	-F	-H	-H	199.2 - 200.2

【1 6 3 7】

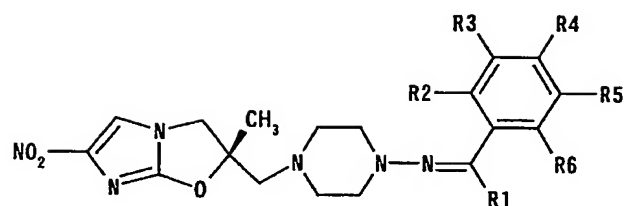
【表 4 2】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	mp(°C)
1069	-H	-H	-Cl	-H	-H	164.6 - 165.9
1070	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	194.9 - 196
1071	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	211.7 - 212.1
1072	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	182.9 - 185.9

【1 6 3 8】

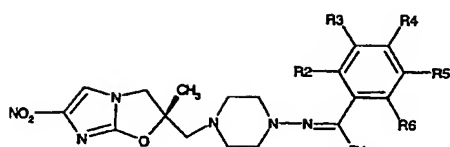
【表 4 3】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1073	-H	-H	-H	-F	-H	-H	202.5 - 203.1
1074	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	205.4 - 206.4
1075	-H	-H	-H	-Cl	-H	-Cl	162.7 - 164
1076	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	233.7 - 236.2
1077	-H	-H	-H	-1-PYRRYL	-H	-H	249.1 - 249.7
1078	-H	-H	-H	-Ph	-H	-H	211.6 - 212
1079	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-H	-H	202.2 - 203.9
1080	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	224.4 - 226.2
1081	-H	-H	-H	-OC ₈ H ₁₇	-H	-H	156.8 - 158.3
1082	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	197.8 - 198.7
1083	-H	-H	-H	-OPh	-H	-H	198.1 - 200.1
1084	-H	-H	-F	-F	-F	-H	193.8 - 196
1085	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	177.9 - 178.3
1086	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	175.7 - 178.2
1087	-H	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	200.2 - 202.3
1088	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	197.2 - 199.2
1089	-H	-H	-H	-Br	-H	-F	206.1 - 207.4
1090	-H	-H	-H	-F	-F	-F	174 - 174.7
1091	-H	-H	-H	-Cl	-H	-F	202.8 - 203.7
1092	-H	-H	-H	-C ₄ H ₉	-H	-H	162.2 - 165.1
1093	-H	-H	-H	-N(Ph) ₂	-H	-H	182.6 - 186.4
1094	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	223.5 - 224.5
1095	-H	-H	-H	-I	-H	-H	217 - 221.1
1096	-H	-H	-H	-1-(1,2,4-triazolyl)	-H	-H	200.6 - 202.3

【1 6 3 9】

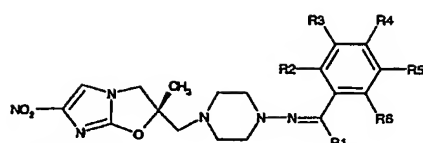
【表 4 4】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
1097	-H	-H	-H	-H	-H	-H	370
1098	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	404
1099	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	404
1100	-H	-F	-H	-H	-H	-H	388
1101	-H	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	412
1102	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	415
1103	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	438
1104	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	438
1105	-H	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	426
1106	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	414
1107	-H	-Cl	-Cl	-H	-Cl	-H	472
1108	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-Cl	472
1109	-H	-H	-H	-H	-OPh	-H	462
1110	-H	-H	-F	-H	-H	-F	406
1111	-H	-F	-H	-F	-H	-H	406
1112	-H	-H	-H	-F	-F	-H	406
1113	-H	-H	-F	-H	-F	-H	406
1114	-H	-H	-H	-F	-F	-F	424
1115	-H	-H	-F	-H	-F	-F	424
1116	-H	-F	-H	-H	-F	-F	424
1117	-H	-H	-F	-F	-H	-F	424
1118	-H	-F	-H	-F	-H	-F	424
1119	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	-H	454
1120	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	398
1121	-H	-H	-H	-H	-Br	-H	448
1122	-H	-Br	-H	-H	-H	-H	448
1123	-H	-H	-H	-H	-F	-F	406
1124	-H	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	438
1125	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	414
1126	-H	-H	-H	-OC ₄ H ₉	-H	-H	442
1127	-H	-H	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	476
1128	-H	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	415
1129	-H	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	454
1130	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	438
1131	-H	-Cl	-H	-H	-Cl	-H	438
1132	-H	-H	-H	-H	-OCOCH ₃	-H	428
1133	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	-H	415
1134	-H	-H	-H	-H	-F	-H	388
1135	-H	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	438
1136	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	395
1137	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	400
1138	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	430
1139	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	430
1140	-H	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	430

【1640】

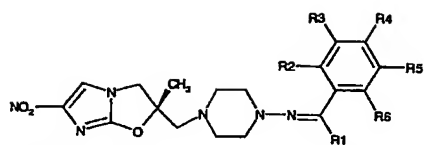
【表 45】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
1141	-H	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	430
1142	-H	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	460
1143	-H	-H	-Cl	-H	-H	-NO ₂	449
1144	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-NO ₂	445
1145	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-NO ₂	445
1146	-H	-H	-H	-H	-Ph	-H	446
1147	-H	-NHSO ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	463
1148	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	384
1149	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	398
1150	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	398
1151	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	384
1152	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	398
1153	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	384
1154	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	398
1155	-H	-H	-H	-OCOCH ₃	-H	-H	428
1156	-H	-H	-H	-OC ₃ H ₇	-H	-H	428
1157	-H	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	427
1158	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	398
1159	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	412
1160	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	428
1161	-H	-H	-H	-CH=CHPh(trans)	-H	-H	472
1162	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	413
1163	-H	-H	-Br	-H	-H	-OCH ₃	478
1164	-H	-H	-H	-F	-H	-Cl	422
1165	-H	-H	-Br	-H	-H	-F	466
1166	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-F	418
1167	-H	-H	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H	-H	426
1168	-H	-Br	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508
1169	-H	-F	-F	-F	-F	-F	460
1170	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	443
1171	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-H	-OCH ₂ Ph	-H	582
1172	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-OCH ₂ Ph	-H	582
1173	-H	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	414
1174	-H	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-H	476
1175	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-OCH ₃	-H	506
1176	-H	-H	-H	-SC ₂ H ₅	-H	-H	430
1177	-H	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	436
1178	-H	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	428
1179	-H	-H	-H	-OCH ₃	-Br	-H	478
1180	-H	-H	-H	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-H	441
1181	-H	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	418
1182	-H	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	414
1183	-H	-OCH ₃	-H	-H	-F	-H	418
1184	-H	-Cl	-H	-H	-NO ₂	-H	449

【1641】

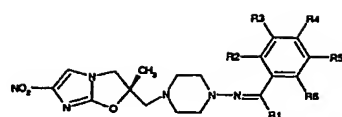
【表 4 6】

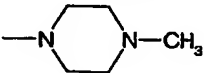
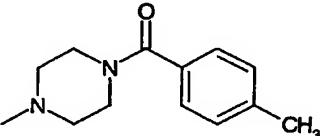
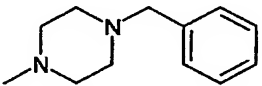
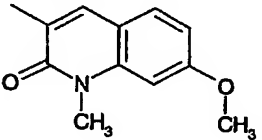
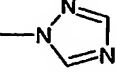
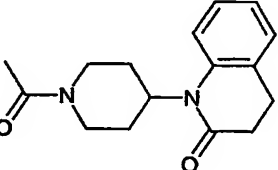
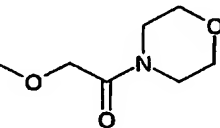
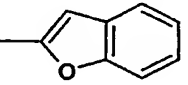


実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
1185	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	-H	458
1186	-H	-H	-H	-OCOCH ₃	-OCH ₃	-H	458
1187	-H	-NO ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	475
1188	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	416
1189	-H	-H	-H	-Cl	-NO ₂	-H	449
1190	-H	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	448
1191	-H	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₂ Ph	-H	506
1192	-H	-H	-H	-Cl	-CF ₃	-H	472
1193	-H	-I	-H	-H	-H	-H	496
1194	-H	-H	-H	-H	-SCF ₃	-H	470
1195	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	460
1196	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	430
1197	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	428
1198	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-OCH ₃	430
1199	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	460
1200	-H	-OCHF ₂	-H	-H	-H	-H	436
1201	-H	-H	-Br	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508
1202	-H	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	428
1203	-H	-H	-H	-OH	-H	-H	386
1204	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-H	446
1205	-H	-H	-H	-OH	-H	-OH	402
1206	-H	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	400
1207	-H	-F	-H	-H	-H	-F	406
1208	-H	-H	-H	-3-PYRIDYL	-H	-H	447
1209	-H	-H	-H	-OCH ₂ Ph	-Cl	-H	510
1210	-H	-H	-H	-2-THIENYL	-H	-H	452
1211	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	460
1212	-H	-H	-H	-cyclo-C ₆ H ₁₁	-H	-H	452
1213	-H	-H	-H	CH ₂ =CHCH ₂ O-	-H	-H	426
1214	-H	-H	-H	Pyrrolidinyl-	-H	-H	439
1215	-H	EtOCOCH ₂ O-	-H	-H	-H	-H	472
1216	-H	-H	-H	-OCH ₃	cyclo-C ₆ H ₅ O-	-H	484
1217	-H	-H	CF ₃ CF ₂ O-	-H	-H	-H	504
1218	-H	-H	-H	Imidazolyl-	-H	-H	436
1219	-H	-H	-H	Piperidino-	-H	-H	453
1220	-H	-H	-H	4-CF ₃ Ph-	-H	-H	514
1221	-H	-H	-H	4-CH ₃ OPh-	-H	-H	476
1222	-H	-H	-H	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ O-	-H	-H	471
1223	-H	-H	-H	Morpholino-	-NO ₂	-H	500
1224	-H	-H	-H	Piperidino-	-NO ₂	-H	498
1225	-H	-H	-H	4-FPh-	-H	-H	464
1226	-H	-H	-H	4-CH ₃ (CH ₂) ₈ Ph-	-H	-H	572
1227	-H	-H	-H	3,4-F ₂ Ph-	-H	-H	482
1228	-H	-H	-H	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ Ph-	-H	-H	502
1229	-H	-H	-H	3-Cl-4-FPh-	-H	-H	498

【1642】

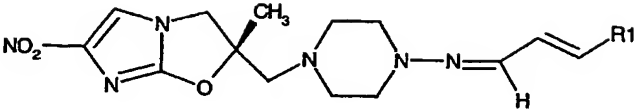
【表 4 7】

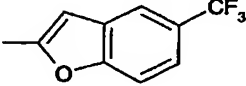
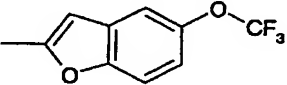
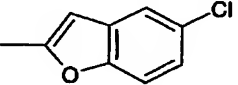
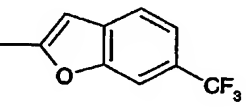
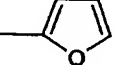
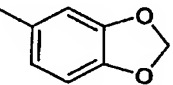
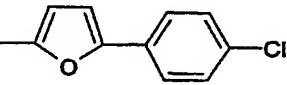
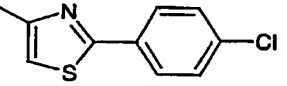


実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
1230	-H	-H	-H	-H	-H	-H	530
1231	-H	-H	-H	4-CF ₃ OPh-	-H	-H	460
1232	-H	-H	-H	4-CH ₃ Ph-	-H	-H	471
1233	-H	-H	-H	4-NCPH-	-H	-H	506
1234	-H	-H	-OCH ₂ O-	3,4-(CH ₃ O) ₂ Ph-	-H	-H	414
1235	-H	-H	-H	-H	-H	-H	448
1236	-H	-H	-OCH ₂ O-	-OCH ₂ O-	-H	-Cl	414
1237	-H	-H	-OCH ₂ O-	-OCH ₂ O-	-H	-H	444
1238	-H	-NO ₂	-H	-OCH ₂ O-	-OCH ₃	-H	459
1239	-H	-H	-H		-F	-H	486
1240	-H	-H		-H	-H	-NO ₂	617
1241	-H	-H		-H	-H	-NO ₂	589
1242	-H	-H		-H	-H	-OCH ₃	587
1243	-H	-H	-H		-H	-H	437
1244	-H	-H	-H		-H	-H	626
1245	-H	-H	-H		-H	-H	513
1246	-H	-H	-H		-H	-H	486

【1643】

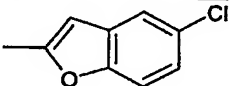
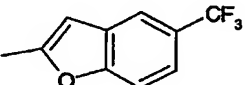
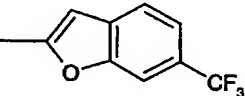
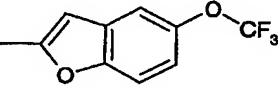
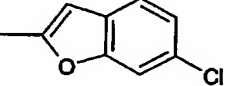
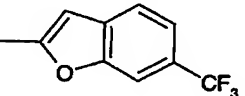
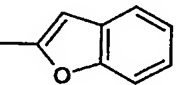
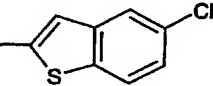
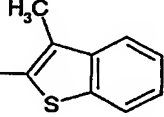
【表 48】



実施例	R1	mp(°C) or MS
1247		174.1 - 175.8
1248		201.9 - 203
1249		218.8 - 220.1
1250		156 - 159.3
1251		386
1252		496
1253		513
1254		440

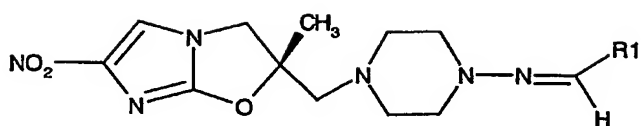
【1644】

【表 4 9】

実施例 R1		mp(°C)
1255		211.5 - 213.6
1256		190.2 - 191.8
1257		182 - 185.7
1258		192.3 - 195.5
1259		218.4 - 218.9
1260		196 - 197.8
1261		212.5 - 212.9
1262		219.2 - 220
1263		209.4 - 210.4

【1645】

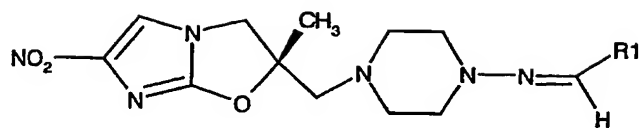
【表 50】



実施例	R1	mp(°C) or MS
1264		205.4 - 206.6
1265		214.7 - 215.2
1266		420
1267		498
1268		420
1269		463
1270		450

【1646】

【表 5 1】



実施例	R1	mp(°C) or MS
1271		227.6 - 228.3
1272		428
1273		494
1274		376
1275		374

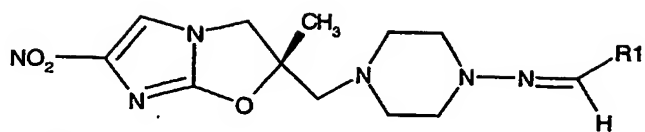
【1 6 4 7】

【表 5 2】

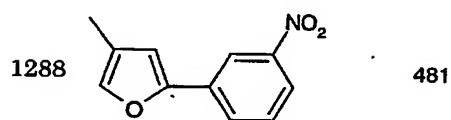
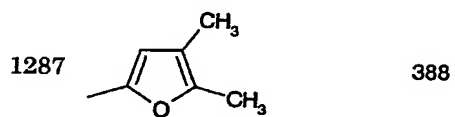
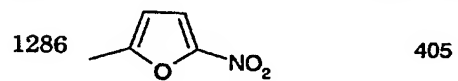
実施例 R1		mp(°C) or MS
1276		360
1277		374
1278		388
1279		230.6 - 232.6
1280		470
1281		481
1282		470
1283		504
1284		538
1285		481

【1648】

【表 5 3】

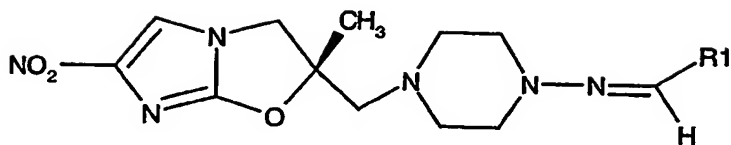


実施例 R1	mp(°C) or MS
--------	--------------

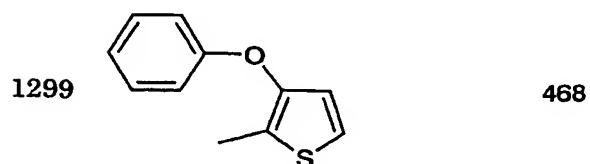
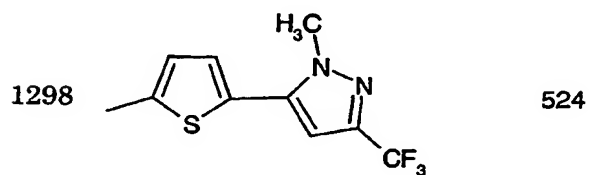
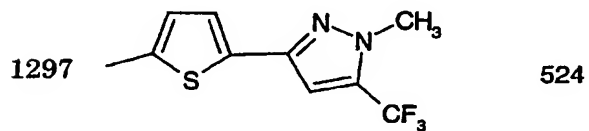
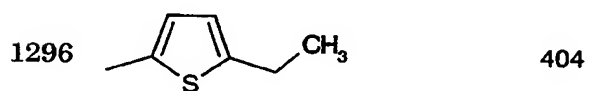
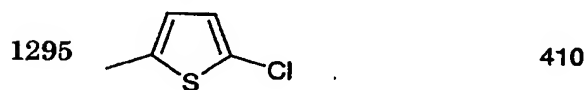
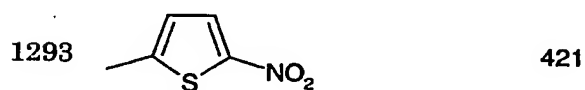
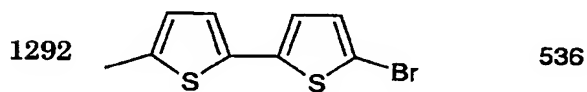
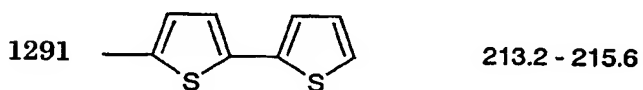
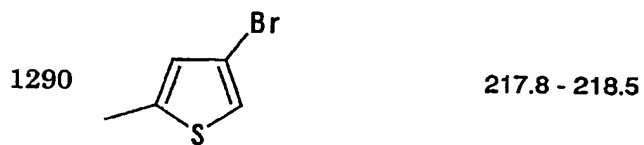


【1 6 4 9】

【表 5 4】

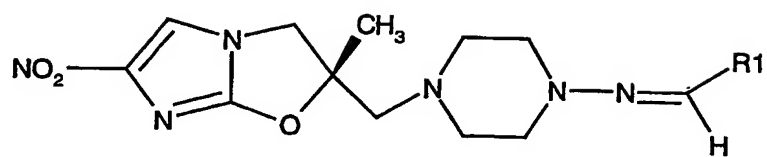


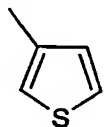
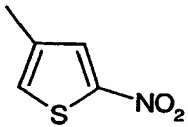
実施例	R1	mp(°C) or MS
-----	----	--------------



【1650】

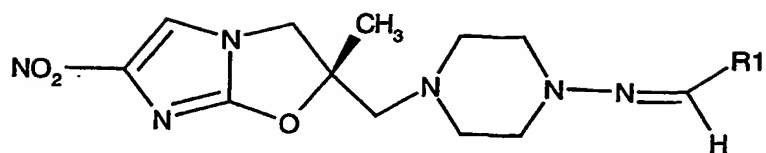
【表 5 5】



実施例 R1	mp(°C) or MS
1300 	376
1301 	421

【1651】

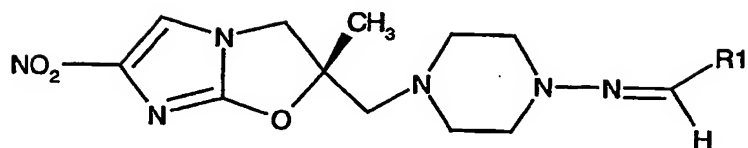
【表 5 6】



実施例	R1	mp(°C) or MS
1302		371
1303		371
1304		371
1305		447
1306		465
1307		515
1308		531
1309		483
1310		461
1311		507
1312		481

【 1 6 5 2 】

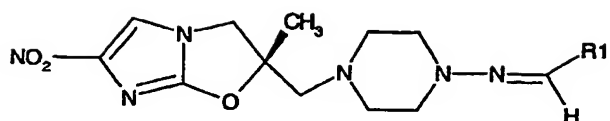
【 表 5 7 】



実施例	R1	mp(°C) or MS
1313		437
1314		453
1315		437
1316		453
1317		427
1318		449
1319		449
1320		439
1321		465
1322		461
1323		477
1324		531

【 1 6 5 3 】

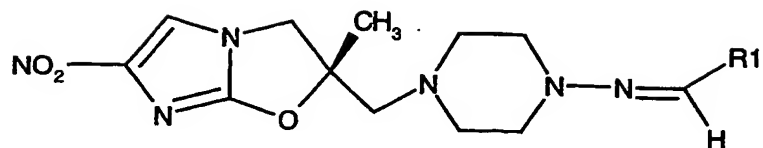
【 表 5 8 】



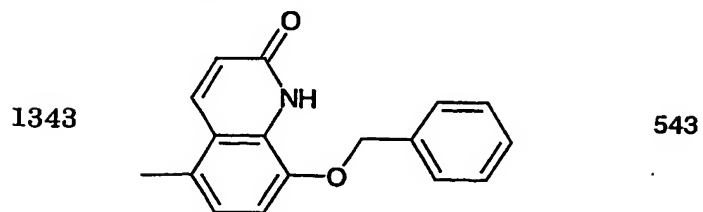
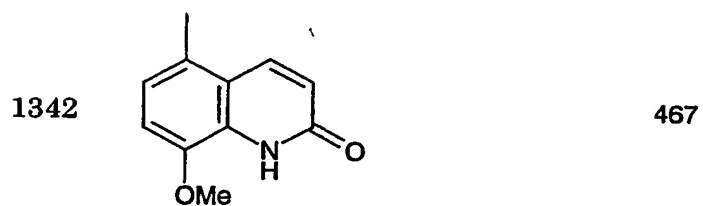
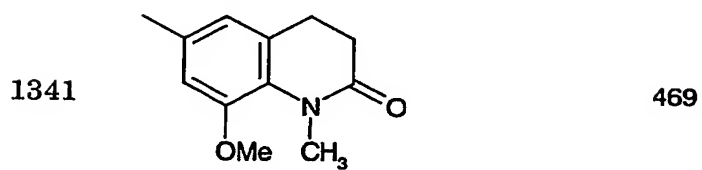
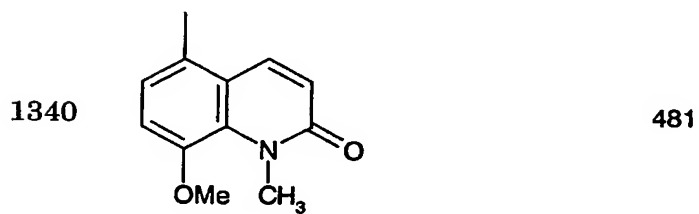
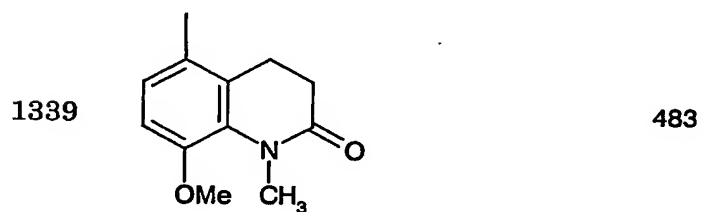
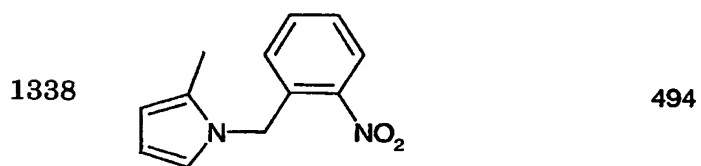
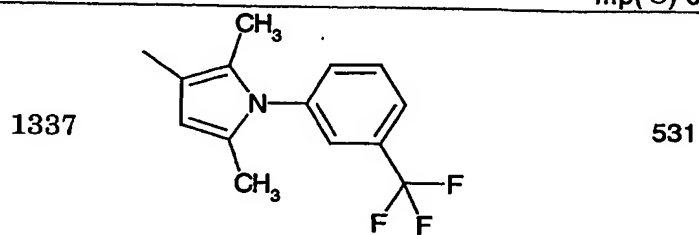
実施例	R1	mp(°C) or MS
1325		507
1326		481
1327		499
1328		453
1329		437
1330		377
1331		189.4 - 190.6
1332		498
1333		453
1334		483
1335		487
1336		201.2 - 203.5

【 1 6 5 4 】

【表 5 9】

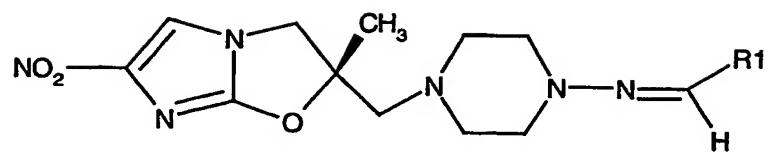


実施例	R1	mp(°C) or MS
-----	----	--------------



【 1 6 5 5 】

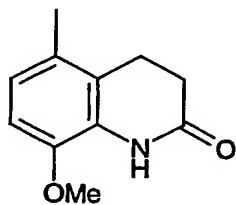
【 表 6 0 】



実施例 R1

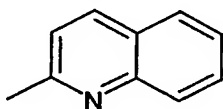
mp(°C) or MS

1344



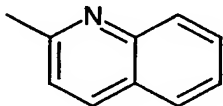
469

1345



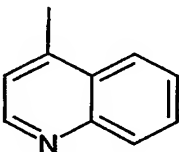
220.6 - 220.9

1346



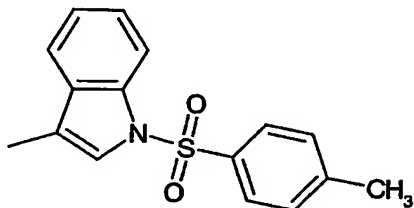
421

1347



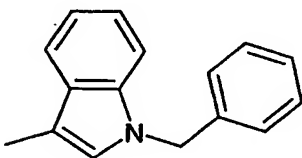
421

1348



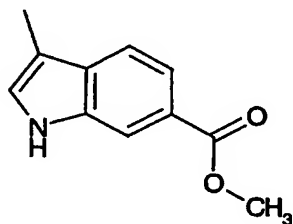
563

1349



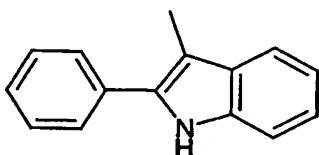
499

1350



467

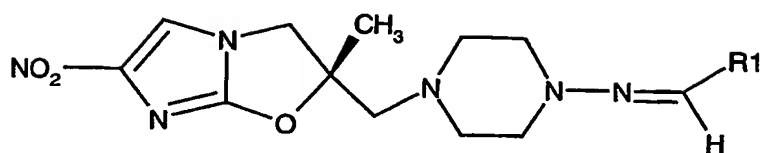
1351



485

【 1 6 5 6 】

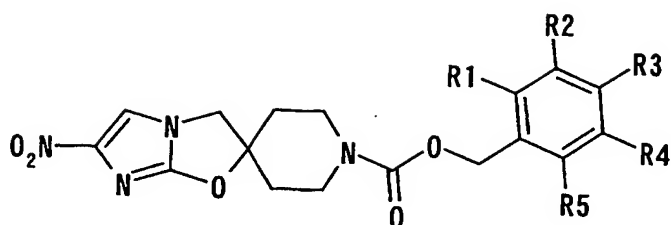
【 表 6 1 】



実施例 R1	mp(°C) or MS
1352	153.1 - 157.5
1353	492
1354	416
1355	533
1356	410
1357	487
1358	188.6 - 190.6
1359	440
1360	454
1361	412

【1657】

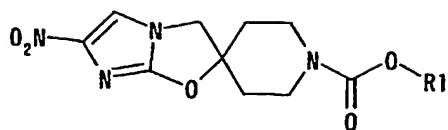
【表62】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	mp(°C)
1362	-H	-H	-F	-H	-H	187 - 188
1363	-H	-H	-Cl	-H	-H	183 - 184
1364	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	169 - 170
1365	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	174 - 175
1366	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	208 - 209
1367	-F	-F	-H	-H	-H	184 - 185
1368	-H	-F	-F	-H	-H	185 - 186
1369	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	183 - 184.5
1370	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	181 - 182
1371	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	175 - 176
1372	-Cl	-H	-H	-H	-H	173 - 174.5
1373	-H	-Cl	-H	-H	-H	173 - 174
1374	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	184 - 186
1375	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	188 - 190
1376	-H	-H	-Ph	-H	-H	187 - 188
1377	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	183 - 184
1378	-F	-F	-F	-F	-F	235 - 237
1379	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	177 - 179
1380	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	201 - 202
1381	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	183 - 185
1382	-OCF ₃	-H	-H	-H	-H	190 - 191
1383	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	188 - 189

【1658】

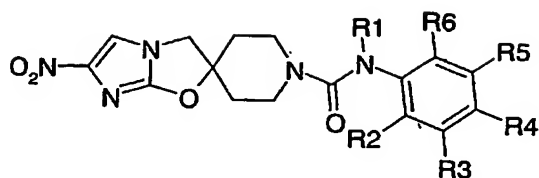
【表 63】



実施例	R1	mp(°C)
1384	(CH ₃) ₂ CH-	251-253
1385	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	233-235
1386	C ₈ H ₁₇ -	219-220
1387	Ph(CH ₂) ₂ -	198-200
1388	PhCH=CHCH ₂ -	180-181
1389	Ph(CH ₂) ₃ -	186-187.5
1390	(Ph) ₂ CH-	202-204
1391	Ph-	242-244
1392	2-NaphthylCH ₂ -	173.5-174.5
1393	4-PyridylCH ₂ -	163-164
1394	4-ClPh(CH ₂) ₂ -	198-200
1395	(4-ClPh) ₂ CH-	238-240
1396	4-CH ₃ Ph-	230-231
1397	4-CH ₃ OPh-	248-250
1398	2-BocNHPHCH ₂ -	144-145
1399	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	1.80-2.00 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 5H), 3.68 (t, 2H, J = 4.5Hz), 3.95-4.20 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 4.5Hz), 7.54 (s, 1H)
1400		1.46 (s, 9H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J = 5Hz), 3.25-3.45 (m, 6H), 3.90-4.10 (m, 4H), 4.24 (t, 2H, J = 5Hz), 7.54 (s, 1H)
1401		1.80-1.95 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.63-2.81 (m, 2H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.85-4.25 (m, 6H), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.54 (s, 1H)

【1659】

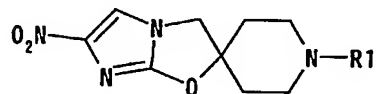
【表 6 4】



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1402	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	249 - 252(dec.)
1403	-H	-H	-H	-F	-H	-H	238 - 240(dec.)
1404	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	215 - 217
1405	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	231 - 233
1406	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	>300
1407	-H	-H	-F	Morpholino-	-H	-H	240 - 245(dec.)
1408	-H	-H	-H	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	-H	-H	>300
1409	-H	-H	-Cl		-H	-H	205 - 207
1410	-H	-H	-H		-H	-H	246 - 250(dec.)
1411	-H	-H	-F		-H	-H	220 - 225(dec.)

【1660】

【表 6 5】



実施例	R1	Mp(°C)
1412	PhCO-	178-180
1413	PhCH ₂ CO-	170-171
1414	Ph(CH ₂) ₂ CO-	160.5-162
1415	PhOCH ₂ CO-	203-205
1416	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	214-215
1417	4-CF ₃ PhCO-	165-166
1418	PhCH ₂ -	249-251(dec.)
1419	4-PhPhCH ₂ -	262-264(dec.)
1420		195-197(dec.)
1421		226-227(dec.)

【1661】

試験例 1

抗菌試験（寒天平板希釈法）

実施例 397 で得られた 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物について、結核菌属 (M. tuberculosis H37Rv) に対する最小発育阻止濃度を、7H11 培地 (BBL 社製) を用いて求めた。上記菌株は、予め 7H9 培地 (BBL 社製) で培養し、生菌数を算出し、-80℃ で凍結保存した菌液を使用し、最終生菌数を約 10^6 CFU/ml に調製しておいた。このように調製した菌液を、試験化合物含有の 7H11 寒天培地に 5μ l 接種し、37℃ で 14 日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定するための試験に供した。

【1662】

M. tuberculosis H37Rv に対する最小発育阻止濃度は、 0.024μ g/ml であった。

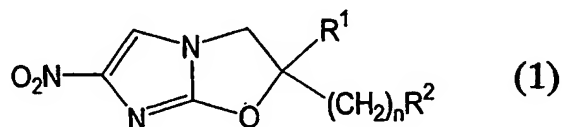
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、結核菌、多剤耐性結核菌及び非定型抗酸菌に対して優れた殺菌作用を有する化合物を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明は、一般式

【化1】



@120

[式中、 R^1 は水素原子又はC 1～6 アルキル基を示す。 n は0～6の整数を示す。 R^2 は基-OR³等を示す。ここで R^3 は水素原子、C 1～6 アルキル基等を示す。]

で表される2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール化合物を提供する。本発明化合物は、結核菌、多剤耐性結核菌及び非定型抗酸菌に対して優れた殺菌作用を有する

【選択図】 なし

特願 2002-298259

出願人履歴情報

識別番号

[000206956]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏名

大塚製薬株式会社